

Die Struma maligna

Margarethe Beitinger

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552316_0017

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr.med. G. Heberer
und
dem Pathologischen Institut der Universität München
Direktor: Prof. Dr.med. M. Eder

Die Struma maligna

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Margarethe Beitingner
aus Ingolstadt

1977



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter	Priv.-Doz. Dr. F. Spelsberg
Mitberichterstatter	Prof. Dr.med. G. Heberer
	Prof. Dr.med. M. Eder
	Priv.-Doz. Dr. U. Löhrs
Dekan	Prof. Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.4.1978

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung und Problemstellung	1
2. Material und Methodik	4
2.1. Material	4
2.2. Methodik	5
2.2.1. Krankenblattauswertung	5
2.2.2. TNM-Einteilung	5
2.2.3. Histologische Nachkontrolle	6
2.2.4. Nachuntersuchung	6
2.2.5. Statistische Auswertung	7
3. Ergebnisse	21
3.1. Anamnese	21
3.1.1. Familienanamnese	21
3.1.2. Eigene Schilddrüsenanamnese	21
3.1.3. Symptome der Struma maligna	24
3.1.4. Begleiterkrankungen	27
3.2. Klinik und Diagnostik	28
3.2.1. Tastbefund	28
3.2.2. Szintigraphie	30
3.2.3. Labor	33
3.2.4. Präoperative Zytologie und Histologie	34
3.2.5. Präoperative HNO-Untersuchung	37
3.2.6. Röntgen	38
3.2.7. Ergebnis der präoperativen Diagnostik	39
3.3. Operation	40

3.3.1. Schnittführung	40
3.3.2. Makroskopischer Lokalbefund	41
3.3.3. Schnellschnitt	42
3.3.4. Art der Operation	43
3.3.5. Darstellung des Nervus recurrens und der Epithelkörperchen, intraoperative Kompli- kationen	52
3.4. Postoperativer Aufenthalt	52
3.4.1. Dauer	52
3.4.2. Postoperative Komplikationen	53
3.4.3. Frühletalität	56
3.5. TNM-Stadium	60
3.5.1. Geschlecht und Alter	60
3.5.2. Vergleich 1960-69 und 1970-75	61
3.6. Histologie	62
3.6.1. Geschlecht und Alter	63
3.6.2. Familien- und eigene Anamnese	68
3.6.3. Vergleich 1960-69 und 1970-75	70
3.6.4. Beziehung zwischen Histologie und Tumor- ausbreitung	75
3.7. Nachsorge	78
3.7.1. Fortsetzung der Tumorthherapie	78
3.7.2. Hormontherapie	81
3.7.3. Tetanieprophylaxe	81
3.8. Rezidive	83
3.8.1. Geschlechtsverteilung	83
3.8.2. Latenzzeit	83
3.8.3. Vorausgehende Operation	84

	Seite
3.8.4. Vorausgehende postop. Nachbehandlung	86
3.8.5. Lokales Tumorstadium bei der vorausgehenden Operation	87
3.8.6. Histologie des Primärtumors	88
3.8.7. Therapie	89
3.9. Prognose	89
3.9.1. Geschlecht und Alter	89
3.9.2. Operation	91
3.9.3. TNM-Stadium	93
3.9.4. Histologie	97
3.9.5. TNM-Stadium und Histologie	99
3.10. Reinterventionen	105
3.10.1. "Benigne" voroperierte Patienten	108
3.10.2. "Maligne" voroperierte Patienten	110
3.10.3. Sekundäreingriffe	115
3.11. Bestrahlung der Halsgegend	121
3.11.1. Anlaß und Alter zur Zeit der Bestrahlung	121
3.11.2. TNM-Stadium und Histologie	122
3.11.3. Kasuistik	122
3.12. Hyperthyreose	123
3.12.1. Ursache und Zeitabstand zur Operation	123
3.12.2. Diagnosestellung und Operation	124
3.12.3. TNM-Stadium und Histologie	124
3.13. Sekundäre Struma maligna	125
3.13.1. Art und Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors	125
3.13.2. Klinik, Diagnostik und operative Therapie der sekundären Struma maligna	128

3.14.	Histologische Nachkontrolle	129
3.14.1.	Schwierigkeiten	129
3.14.2.	Gegenüberstellung der alten und neuen Diagnosen	130
3.15.	Nachuntersuchung	133
4.	Diskussion	134
5.	Zusammenfassung	162
6.	Anhang Statistik, Tabellen	168
7.	Literaturverzeichnis	172

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

"Struma maligna" ist heute ein Sammelbegriff für verschiedene pathologisch-histologische Arten der Schilddrüsenmalignome sowie tumorähnliche Veränderungen und Metastasen extrathyreoidaler Tumoren. Sie gehört mit 1 % der Krebssterblichkeit zu den seltenen Tumoren (30) und steht in der BRD erst an 11. Stelle der Krebstodesfälle (5). Die Methode der Wahl für ihre operative Behandlung ist die totale Thyreoidektomie. Die heute relativ geringe Komplikationsrate dieser Operation verdanken wir nicht zuletzt den Erfahrungen großer Chirurgen des 19. Jahrhunderts und den von ihnen entwickelten Operationstechniken.

Kocher beobachtete bei 30 seiner ersten 100 Patienten mit einer totalen Thyreoidektomie das Auftreten einer "Cachexia strumipriva" und trat deshalb 1883 für eine Lobektomie zur Vermeidung dieser Komplikation ein (53). Wölfler erkannte während seiner Tätigkeit bei Billroth das Risiko einer Läsion des Nervus recurrens und beschrieb genau die postoperative Tetanie (104). Die Ätiologie dieser Tetanie, die man zuerst für die Folge der Thyreoidektomie hielt, wurde dann 1891 durch Gleys klassische Fallbeschreibung einer zufälligen Parathyreoidektomie geklärt (25). Es waren weiter vor allem Mikulicz und Halstedt, die die Komplikationsmöglichkeiten in der Strumachirurgie erkannten und zu vermeiden lehrten, vor allem die Schonung der Epithelkörperchen und der Stimmbandnerven und die Vermeidung eines Myxödems (68, 26). Während das Myxödem nur noch historische Bedeutung hat, sind die Nervi recurrentes und die Nebenschilddrüsen eine Crux für manchen Chirurgen und Patienten geblieben.

Außer diesen grundsätzlich bei jeder Strumaoperation möglichen Komplikationen gibt es bei den malignen Schilddrüsen-

geschwulster darüber hinaus viele spezielle Probleme hinsichtlich Pathogenese, Diagnostik, Operationstechnik, histologischer Klassifizierung, Nachbehandlung und Prognose. So ist es bis heute nicht geklärt, ob eine verwehrte thyreotrope Stimulation zu einer malignen Entartung der Schilddrüse führen kann. Dagegen spricht, daß die Malignomfrequenz in Kropfendemiegebieten nicht erhöht scheint (11). Auch sank die Morbiditätsrate nach Einführung der Jodprophylaxe in der Schweiz nicht (17, 100). Auffallend ist jedoch, daß eine überdurchschnittlich große Zahl der Patienten mit Schilddrüsenmalignomen bereits früher ein- oder mehrmals an einer Struma operiert wurde (17, 44, 53). Unbestritten ist die kanzerogene Wirkung einer Bestrahlung der Schilddrüse, besonders wenn sie in der Kindheit erfolgt (75).

Die Frühdiagnose der Struma maligna ist äußerst problematisch: Da echte Frühsymptome weitgehend fehlen, muß bei bis zu 75 % der klinisch präoperativ erkannten Tumoren damit gerechnet werden, daß sie nicht mehr vollständig entfernt werden können (19). Auch berichtet Kemminger, daß 27 % der Malignome erst postoperativ histologisch diagnostiziert wurden (52).

Die Ektomie der Schilddrüse gilt heute als Standardmethode für die Operation einer malignen Schilddrüsengeschwulst (96). Bei den Chirurgen geht die Diskussion jetzt um die prophylaktische neck. dissection bei makroskopisch unauffälligen Lymphknoten, um den Sinn ultraradikaler Operationsmethoden und um das Verhalten bei intraoperativ nicht zu klärender Dignität des Tumors. Das zuletzt genannte Problem kann nur zum Teil durch vermehrte Schnellschnitte gelöst werden, da die Malignitätsbeurteilung bei Schilddrüsengeschwulsten auch histologisch sehr schwierig sein kann. So gelingt die Abgrenzung hochdifferenzierter follikulärer Karzinome von normalem Schilddrüsengewebe oder benignen

Adenomen manchmal erst durch langwierige Serienschnittuntersuchungen.

Postoperativ muß entschieden werden, ob mit J^{131} , Co^{60} oder einer Kombination von beiden nachbehandelt werden soll. Umstritten ist auch das Verhalten bei Rezidiven: Ist ein erneutes operatives Eingreifen indiziert oder nicht?

Die Auswirkungen der verschiedenen Operationsverfahren, Nachbehandlungsmethoden, histologische Tumorformen und anderer Faktoren auf die Prognose der Patienten wurden immer wieder untersucht. Bisher war ein überregionaler und internationaler Erfahrungsaustausch durch die zahlreichen, subjektiv modifizierten Nomenklaturen nur schwer möglich. Hier brachte die von der WHO 1974 (31) eingeführte Klassifikation eine wesentliche Erleichterung.

Die zu den oben genannten Problemen in der Chirurgischen Universitätsklinik München gewonnenen Erfahrungen mit operierten Struma maligna-Patienten aus der Zeit von 1960 bis einschließlich 1975 werden in der folgenden Arbeit aufgezeigt.

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1. Material

Vom 1.1.1960 bis zum 31.12.1975 wurden in der Chirurgischen Universitätsklinik München 193 Patienten an einer histologisch gesicherten malignen Geschwulst der Schilddrüse operiert (Abb. 1). Hiervon waren 127 (66 %) weiblichen und 66 (34 %) männlichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter betrug bei den Frauen 55,3 und bei den Männern 60 Jahre. Die jüngste Patientin war 15 und die älteste 87 Jahre alt. In 184 Fällen handelte es sich um eine primär von der Schilddrüse ausgehende Geschwulst, in 9 Fällen dagegen um Metastasen eines anderen Primärtumors in der Schilddrüse.

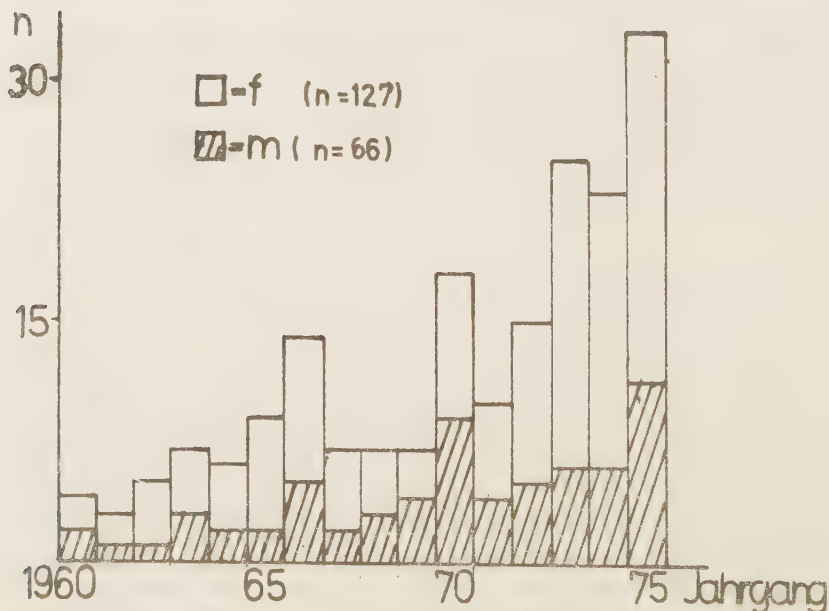


Abb. 1. Das Krankengut von 1960-1975 mit histologisch gesicherter Struma maligna (n = 193), nach Männern und Frauen getrennt

Insgesamt wurden von 1960-1975 in der Chirurgischen Universitätsklinik München 2312 Patienten wegen einer Schilddrüsenerkrankung operiert. Der Anteil der bösartigen Erkrankungen lag bei 8,3 %.

(Die Behandlung in der Chirurgischen Universitätsklinik München erfolgt mit Ausnahme der Herzchirurgie im allgemeinen erst ab dem 14. Lebensjahr.)

2.2. Methodik

2.2.1 Krankenblattauswertung

Die Krankenblätter aller Patienten wurden anhand eigener, aufgrund von Literaturstudien und klinischer Erfahrung erstellten Auswertbögen (Abb. 2a, b, c, d) eingehend hinsichtlich Familienanamnese, früherer Strumaanamnese, Symptomen, Begleiterkrankungen, präoperativer Diagnostik, operativer Therapie und Komplikationen analysiert. Die Einteilung der Strumagröße in die Stadien 0-III erfolgte nach der 1973 von der WHO herausgegebenen Klassifikation (zit. in 92) (Tabelle 1). Der Gruppeneinteilung der cytologischen Befunde bei den Schilddrüsenfeinnadelpunktaten liegt das Schema von Junginger et al. (48) (Tabelle 2) zugrunde.

2.2.2 TNM-Einteilung

Die Tumorstadieneinteilung erfolgte nach dem 1966 von der UICC (zit. in 52) aufgestellten TNM-System anhand der in den Krankenblättern dokumentierten präoperativen klinischen und intraoperativen makroskopischen und mikroskopischen Befunde (Tabelle 3). Die Zusammenfassung der einzelnen Stadien zu Gruppen wurde gemäß dem Vorschlag von Mc Whri-

ter, Poppe et al. (zit. in 52) vorgenommen (Tabelle 4).

2.2.3 histologische Nachkontrolle

In 176 Fällen wurden die histologischen Präparate nochmals mikroskopiert und unabhängig von den alten Protokollen gemäß der von der WHO Ende 1974 (31) herausgegebenen Klassifikation der Schilddrüsengeschwülste (Tabelle 5) neu eingeteilt⁺. In den 17 Fällen, in denen keine Präparate mit Tumorgewebe zur Verfügung standen, erfolgte die Zuordnung aufgrund ausführlicher früherer Pathologiebefunde.

2.2.4 Nachuntersuchung

Bis auf 48 Patienten, die in unserer Klinik verstarben (n = 17), oder bei denen der postoperative Verlauf bis zum Ende des Beobachtungszeitraums (1.1.1975) aus Arztbriefen in den Krankenblättern hervorging (n = 31), wurden alle (n = 145) mit dem auf Seite 20 abgebildeten Fragebogen (Abb. 3) angeschrieben. In den 53 Fällen, in denen der Brief als unzustellbar zurückkam, wurden Nachforschungen bei den nachbehandelnden Kliniken, den Hausärzten, den Angehörigen und dem Standesamt unternommen. So konnte bei allen bis auf 14 (7 %) der Verlauf nach Verlassen unserer Klinik verfolgt werden. Besonderer Wert wurde bei dieser Nachuntersuchung auf Spätkomplikationen, Nachsorge, erneutes Tumoraufreten, Reoperationen und evtl. Todesursachen gelegt. (Radiojodtherapie und externe Bestrahlung wurden

⁺ In Zusammenarbeit mit Priv.Do. Dr. U. Löhns vom Pathologischen Institut der Universität München (Direktor: Prof. Dr. M. Eder)

vorwiegend in der Klinik und Poliklinik für Radiologie München (Direktor: Prof. Dr. J. Lissner) vorgenommen.)

2.2.5 Statistische Auswertung

Bei der statistischen Auswertung wurde der t-Test nach Student verwendet (56, 111). Er eignet sich zum Vergleich paariger, unverbundener Stichproben (bei gleicher Varianz) am besten, da er mit dem kleinsten Fehler 2. Art behaftet ist. Voraussetzung ist eine Normalverteilung in den beiden Gruppen. Das Prüfmaß t wird nach folgender Gleichung bestimmt, wobei $\bar{x}_1$ und $\bar{x}_2$ die Mittelwerte, SAQ_1 und SAQ_2 die Summen der Abweichungsquadrate und n_1 und n_2 die Beobachtungszahlen von den beiden Stichprobenreihen bedeuten.

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{SAQ_1 + SAQ_2}} \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2} (n_1 + n_2 - 2)}$$

Anhand von t kann unter Berücksichtigung des Freiheitsgrades ($n_1 + n_2 - 2$) in der Studentverteilung die Irrtumswahrscheinlichkeit p nachgesehen werden. Ist $p \leq 0,01$, d.h. die Irrtumswahrscheinlichkeit nicht größer als 1 %, so spricht man von einer statistisch signifikanten Aussage. $p \leq 0,05$ ist als statistisch auffällig definiert. Die Werte wurden mit einem elektronischen Taschenrechner der Firma Texas Instruments Typ SR 51 ermittelt.

Im Falle des vermuteten Anstiegs der differenzierten Tumoren während des Beobachtungszeitraums 1961-1975 lagen die Voraussetzungen für die Anwendung des t-Tests nicht vor ($F = S_1^2/S_2^2$ signifikant!). Es wurde auf den Test für Trend (111, S. 339) zurückgegriffen.

Tabelle 1. Größeneinteilung der endemischen Struma⁺
(WHO 1973, zit. in 92)

Stadium 0:	keine Struma
Stadium I:	tastbare Struma
Stadium Ia:	auch bei zurückgebeugtem Hals ist die Struma nicht sichtbar - oder: kleiner Strumaknoten bei sonst normal großer Schilddrüse
Stadium Ib:	tastbare Struma, welche nur bei voll zurückgebeugtem Hals sichtbar wird
Stadium II:	sichtbare Struma; d.h. sichtbar bei normaler Kopfhaltung, die Palpation ist für die Diagnose nicht erforderlich
Stadium III:	sehr große Struma, welche schon aus größerer Entfernung sichtbar ist

⁺ Bei Zweifelsfällen soll das niedrigere Stadium zählen

Tabelle 2. Gruppeneinteilung der cytologischen Befunde bei Schilddrüsenfeinnadelpunktaten
(Junginger et al. 1972, in 48)

Gruppe I:	unauffällige, normale Zellen
Gruppe II:	von der Norm abweichendes Zellbild, z.B. Beimengung von Entzündungszellen, Makrophagen, degenerative Zellveränderungen
Gruppe III:	Zellanomalien: Variationen der Kerngröße bei einzelnen Zellen, Dignität unklar
Gruppe IV:	mehrfach Zellatypien, Malignitätsverdacht
Gruppe V:	Zellatypien sind so ausgeprägt, daß die Malignitätsdiagnose aus dem Zellbild die Sicherheitsgrenze erreicht

Tabelle 3. Stadien der Tumorausbreitung nach der UICC 1966
(zit. in 52)

T (Primärtumor)

- T₀ Kein tastbarer Tumor
- T₁ Kleiner solitärer Tumor, gut verschieblich
- T₂ Großer, die Drüse deformierender Tumor oder multiple Tumoren in beiden Lappen, gut verschieblich
- T₃ In die Umgebung infiltrierender Tumor, fixierter Tumor
- T₄ Infiltration von Nachbarorganen (Trachea, Larynx, Ösophagus, Vena jugularis, A. carotis)

N (Befall regionaler Lymphknoten)

- N₀ Keine Lymphknoten nachweisbar
- N₁ Bewegliche homolaterale Lymphknoten
- N_{1a} Die Lymphknoten scheinen nicht befallen zu sein
- N_{1b} Die Lymphknoten scheinen befallen zu sein
- N₂ Bewegliche kontralaterale oder bilaterale Lymphkn.
- N_{2a} Die Lymphknoten scheinen nicht befallen zu sein
- N_{2b} Die Lymphknoten scheinen befallen zu sein
- N₃ Fixierte Lymphknoten

M (Fernmetastasen)

- M₀ Keine Fernmetastasen nachweisbar
 - M₁ Fernmetastasen vorhanden
-

Tabelle 4. TNM-Gruppen nach McWhriter, Poppe et al. (zit. in 52)

<u>Stadien</u>	<u>TNM-Kombination</u>
I	T_{0-2}, N_0, M_0
II	T_{0-2}, N_{1-2}, M_0
III	T_{3-4}, N_{1-3}, M_0
IV	T_{0-4}, N_{0-3}, M_1

Tabelle 5. Histologische Klassifizierung der Schilddrüsengeschwülste nach der WHO 1974 (31)

I. Epitheliale Tumoren

A. Gutartige

1. follikuläres Adenom
2. andere

B. Maligne

1. follikuläres Carcinom
2. papilläres Carcinom
3. Pflasterzellcarcinom
4. undifferenziertes (anaplastisches) Carcinom
 - a. Spindelzelltyp
 - b. Riesenzelltyp
 - c. kleinzelliger Typ
5. medulläres Carcinom

II. Nichtepitheliale Tumoren

A. Gutartige

B. Maligne

1. Fibrosarkom
2. andere

III. Verschiedene Tumoren

1. Carcinosarkom
2. malignes Hämangioendotheliom
3. maligne Lymphome
4. Teratome

IV. Metastasen

V. Unklassifizierbare Tumoren

VI. Tumorartige Veränderungen

Jahr: C-Zahl Erstoperation
 Name: Unbehandelt
 Alter: Nachresektion
 Rezidiv-Ca.

F.A.: unbekannt
 keine Schilddrüsenerkrankungen

E.A.: frühere Bestrahlung der Halsgegend: nein ja womit
 Alter:
 warum

bisherige Schilddrüsenerkrankungen: nein ja

welche:

bisherige Behandlung: Medikament: J¹³¹ . . . Dosis:
 Dauer:

frühere Struma-Op.: Alter Diagnose:
 Op-Art:
 Alter: Diagnose:
 Op-Art:
 Alter: Diagnose:

Struma-Erstop.

Malignes Rezidiv einer primär gutartigen Struma
 Zeitdifferenz:

Malignes Rezidiv einer SM Zeitdifferenz:

Jetzt: Struma festgestellt vor . . . J. im Alter von . . J.

Beschwerden: a) rasch wachsende

b) normal wachsende

- | | |
|------------------------|-------------------|
| 1. Solitärknoten | 13. derbe: höck- |
| 2. Rezidivstruma | rige: unver- |
| 3. diffuse Struma | schiebl. |
| 4. Knotenstruma | Struma |
| 5. Konsistenzzunahme | 14. Hornerischer |
| 6. Heiserkeit | Symptomen- |
| 7. Atemnot | komplex |
| 8. Halslymphknoten | 15. Hals, Ohren-, |
| 9. fixierte Haut | Hinterhaupt- |
| 10. Stridor | schmerzen |
| 11. Schluckbeschwerden | 16. mangelnde |
| 12. Einflußstauung | Schluckver- |
| | schieblich- |
| | keit |

- 17. Durchbruch nach außen als Fistel bez. Ulkus
- 18. Anämie
- 19. Fieber
- 20. Beeinträchtigung
- 21. Gewichtsverlust
- 22. sonstige Beschwerden

Begleiterkrankungen:

Schwangerschaft: nein ja Monat

vorausgegangene Operation: . . . wo? . . . Krhs. . . .

Zeitdifferenz zu jetziger Op: . . . Tracheotomie nein ja
weshalb . . .

auswärtige Diagnose präop

intraop

postop

Abb. 2a. Auswertbogen für die Krankenblätter von Struma
maligna-Patienten

Klinischer Verdacht auf

Welches Symptom wurde zuerst beobachtet? . . .

Szintigraphie nein ja mit TC J¹³¹ unauffällig
Schilddrüse: Speicherung diffus inhomogen
kalter Knoten re. li. mi
warmer Knoten re. li. mi
intrathorakaler Anteil
substernaler Anteil
aberrierende Schilddrüse

Tastbefund:

Größe: 0 - Ia - Ib - II - III
Konsistenz: derb hart weich prallelastisch
Druckschmerz: ja nein
Vergrößerung: diffus uninodulär multinodulär

Labor: BKS Leuko Elpho Basedow
Euthyreod Hypothyreod Hyperthyreod autonomes
Adenom

Präoperativer Kehlkopfbefund: o.B.

Rekurrenzparese	re.	li.	nein	
Postikusparese	re.	li.	nein	sonstiges . . .

Röntgen: kein auffälliger Befund

Hals: Trachealverdrängung nach re. li. hi.

Trachealstenose

Trachealinfiltration

Tracheomalazie

Säbelscheidentrachea

Ösophagusverdrängung

Ösophaguseinengung

Ösophagusinfiltration

Thorax: substernaler Anteil

intrathorakaler Anteil

retrotrachealer Anteil

Metastasen nein ja wo . . .

Skelett: Metastasen nein ja wo . . .

Feinnadelpunktion:

Zellgruppe:

Abb. 2b. Auswertbogen für die Krankenblätter von Struma
maligna-Patienten

Punktionshistologie:Lymphknotenentfernung: nein ja wo . . .

Histologie

.

.

Probeexcision aus:Zufallsbefund in der Struma

sonst

Intraoperativ

Operateur

Schnittführung: Kocher sonstiges

Sternotomie

Größe: 0 - Ia - Ib - II - IIIKonsistenz: derb hart weich prallelastischStruma: diffus vergrößert uninodulär multinodulär

retrotrachealer Anteil

Trachealverdrängung

substernaler Anteil

Trachealeinengung

intrathorakaler Anteil

Ösophagusverdrän-

Lobus pyramidalis

gung

ektopisches Schilddrüsengewebe

Ösophaguseinengung

aberrierende Schilddrüse

Torsion des Kehlkopfes

laterale Schilddrüseninklusion

Lage des Ca.: Ausbreitung nach re. li. mi. Isthmus

L. pyramidalis

Metastasierung eins

Metastasierung bds.

Doppel-Ca.

Makroskopisch: verdächtig auf SM

ja nein

Lappengrenzen überschritten

ja nein

Kapsleinbruch

ja nein

Infiltration von

sichtbare L.K.

ja nein re.

li. mi.

Größe Lage

verdächtige L.K.

ja nein re.

li. mi.

Größe Lage

Schnellschnitt:Op-Art: Schnittvariation

radikal re. li.

palliativ re. li. mi.

Kapselreste

Tumorreduktion

Subtotal

Probeexcision

total

Enukleation

Nd. funkt.

Nd. radik.

Tracheotomie ja

Thorakotomie

nein

Lobus pyram. ja nein

Infiltration von

Lobus pyram. rezid.	ja	nein
Sternotomie	ja	nein
Isthmus . . .		
entfernte Organe . . .		

Abb. 2c. Auswertbogen für die Krankenblätter von Struma
maligna-Patienten

postoperativHistologie:endg. Diagnose

präop.
intraop.
postop.

Übereinstimmung

Pkt.-Hist.	ja	nein
Schnell.-Hist.	ja	nein
Pkt.-Schnell.	ja	nein

Histologie der Muskulatur

Diagnose des restlichen Schilddrüsengewebes:

Kolloid Basedow Thyreoiditis

Übereinstimmung mit
Op-Ber.
ja nein

Szintigraphie: lokale Schilddrüsenreste %

Metastasen nein ja wo?

Röntgenbefund:postop. Komplikationen:

Rekurrensparese	re.	li.	wann	
Postikusparese	re.	li.	wann	
Tetanie	wann?			
Wundheilung:	Serom	Infektion	Fadenfistel	Häma- tom
Tracheotomie	wann?	warum?		
Trachealkollaps				
Larynxödem				
Blutung				
Pneumothorax				
Luftembolie				
Reoperation	wann?	warum?		
Art:	Hals			
	Sternotomie			
	N.D.			
nicht extubiert	warum	wie lange	beatmet	
erneute Intubation	wann	wie lange	warum	
Exitus	wann	warum		

Dauer des postop. Aufenthaltes:Spätkomplikationen:

Ösophagotrachealfistel				
Rekurrensparese	re.	li.	partiell	total
Postikusparese	re.	li.		
Tetanie	Dauer			
Narbenzug	Narbenplatte	Narbenkeloid	Narbenschmer- zen	

Heiserkeit
 Sprachstörungen
 Neigung zu Fehlschlucken
 schwächer beim Singen von höheren Tonlagen
 tiefere Stimmlage
 Feineinstellung der Stimme gestört
 Rezidiv wann
 Metastasen wann wo.

Nachbehandlung: J 131 nein ja
 externe Bestrahlung nein ja womit
 Dosis wo
 Schilddrüsenpräparat
 Tetaniebehandlung

Abb. 2d. Auswertbogen für die Krankenblätter von Struma
 maligna Patienten

C:

Wie ist Ihr Gesundheitszustand?

sehr gut ☐ gut ☐ befriedigend ☐ ausreichend ☐ schlecht ☐

Welche Beschwerden haben Sie seit der 19.. (in unserer Klinik vorgenommenen Kropfoperation)?

Hat sich nach der Kropfoperation Ihre Stimme geändert?

ja ☐ nein ☐

Trat eine Schwäche beim Singen von hohen Tönen auf?

ja ☐ nein ☐

Haben Sie eine Stimmbandlähmung? ja ☐ nein ☐

Heiserkeit ja ☐ nein ☐ Tetanie ja ☐ nein ☐

tiefere Stimmlage ja ☐ nein ☐ Krämpfe ja ☐ nein ☐

Sonstige Beschwerden bitte auf der Rückseite mitteilen

Sind Sie wegen des Kropfes (Struma, Schilddrüse) noch einmal in einem Krankenhaus gewesen?

ja ☐ nein ☐ wann? 19.. welches Krankenhaus?

Sind Sie wegen des Kropfes noch einmal operiert worden?

ja ☐ nein ☐ wann? 19.. welches Krankenhaus?

Sind Sie wegen des Kropfes bestrahlt worden?

ja ☐ nein ☐ wann? 19.. welches Krankenhaus?

Sind Sie mit Radiojod behandelt worden?

ja ☐ nein ☐ wann? 19.. welches Krankenhaus?

Welche Medikamente nehmen Sie jetzt noch wegen Ihrer Schilddrüse ein?

Thybon ☐ Euthyrox ☐ L-Thyroxin "Henning" ☐ Calciumtabletten ☐ Aludrox ☐ AT 10 ☐ Vitamin D₃ ☐

sonstige Medikamente ☐ Bitte Zutreffendes ankreuzen!

Abb. 3. Fragebogen für Struma maligna-Patienten

3. ERGEBNISSE

3.1. Anamnese

3.1.1. Familienanamnese

Bei 19 der 184 Patienten mit primärer Struma maligna (10,3 %) sind Schilddrüsenerkrankungen anderer Familienmitglieder bekannt, und zwar bei den männlichen Patienten häufiger als bei den weiblichen (Tabelle 6). In 11 Fällen hatte nur ein Angehöriger einen Kropf, in 8 Fällen 2 oder mehr Angehörige.

Tabelle 6. Schilddrüsenerkrankungen in den Familien von Patienten mit primärer Struma maligna

FA. positiv	Frauen		Männer		Summe	
	n	%	n	%	n	%
einfach	9	7,3	2	3,3	11	6,0
mehrfach	2	1,6	6	9,8	8	4,3
Summe	11	8,9	8	13,1	19	10,3
	123	100,0	61	100,0	184	100,0

3.1.2. Eigene Schilddrüsenanamnese

A. Bestrahlung

7 unserer Patienten mit primärem Schilddrüsentumor (3,8 %) waren vor Auftreten des Tumors in der Halsgegend bestrahlt worden (siehe Abschnitt 3.11.).

B. medikamentöse Behandlung

Von den Patienten mit primärer Struma maligna hatten 17 (9,2 %) in den letzten 5 Jahren vor der Tumordiagnose Schilddrüsenmedikamente eingenommen, 2 weitere kurzfristig in der Jugend, aber nicht in den letzten 20 Jahren. Von den 17, die in letzter Zeit behandelt wurden, nahmen 15 Tabletten gegen Schilddrüsenunterfunktion (9 Patienten Novothyral, 2 Thybon, 1 Thyroxin, 2 unbekannte Tabletten) und 2 Tabletten gegen Schilddrüsenüberfunktion (Favistan) ein.

C. operative Behandlung

Von den 184 Patienten, bei denen der Tumor von der Schilddrüse ausging, waren vor der 1. Struma maligna-Operation bei uns an der Schilddrüse

126 (68,5 %) noch nie

30 (16,3 %) wegen benigner Struma

5 (2,5 %) wegen benigner und maligner Struma

9 (4,5 %) wegen maligner Struma

operiert worden. 14 Patienten (7,6 %) wurden von auswärtigen Kliniken zur Nachresektion mit der Diagnose "Struma maligna" überwiesen.

D. Kropfanamnese

Im Durchschnitt wurde der Kropf, weswegen der Patient dann zur Struma maligna-Operation kam, von den Frauen und Männern im 40. Lebensjahr bemerkt. In Abbildung 4 ist das Alter der Patienten zu der Zeit, in der ihnen der Kropf zum 1. Mal auffiel, nach Jahrzehnten zusammengefaßt, dargestellt. Abbildung 5 zeigt, wieviel Jahre nach dem Bemerkten des Kropfes die Struma maligna-Operation erfolgte. Bei 52 % fand sie im 1. Jahr nach dem Erkennen des Kropfes statt, aber immerhin bei 22,8 % war die Struma schon 10 Jahre und länger bekannt.

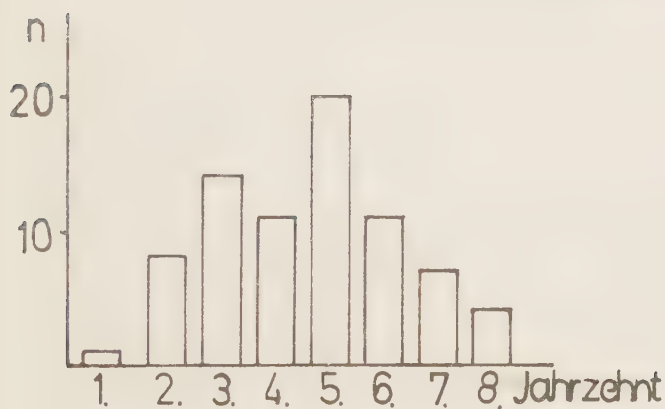


Abb. 4. Alter der Patienten mit späterer primärer Struma maligna beim Auftreten des Kropfes (n = 76) (nach Jahrzehnten zusammengefaßt)

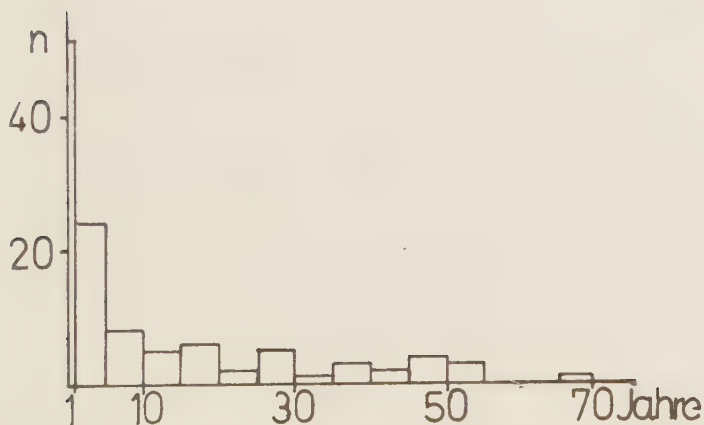


Abb. 5. Zeitlicher Abstand zwischen dem Bemerken des Kropfes und der 1. Struma maligna-Operation

3.1.3. Symptome der Struma maligna

A. Häufigkeit und Reihenfolge

75 % unserer Patienten fiel als erstes ein Wachstum der Schilddrüse auf. Zum Arzt gingen die meisten jedoch, sofern es sich nicht um das rasche Wachstum eines Solitärknotens oder einer Rezidivstruma handelte, erst, wenn Lymphknoten, Atemnot, Heiserkeit oder Schmerzen hinzutraten. In einigen Fällen waren Hals-, Ohren- oder Hinterhauptschmerzen ($n = 7$), Halslymphknoten ($n = 5$), Metastasenschmerzen ($n = 4$), Heiserkeit ($n = 4$) oder vereinzelt auch ein anderes Symptom das erste Zeichen des Tumors. In der Tabelle 7 sind die häufigsten Symptome der Struma maligna, nach der Häufigkeit ihres Auftretens geordnet, aufgeführt. Ihr liegen die Angaben von 162 Patienten zugrunde.

Von den 76 % der Patienten, die ein lokales Wachstum bemerkten, gaben 56 % eine schnelle Größenzunahme an, d.h. deutliche Vergrößerung innerhalb eines halben Jahres, und 20 % eine langsame Größenzunahme, d.h. deutliche Vergrößerung erst innerhalb eines ganzen Jahres oder mehr. Aus Tabelle 8 kann man entnehmen, wie häufig es sich bei dem lokalen Wachstum um eine Knotenstruma, eine Rezidivstruma, einen Solitärknoten und eine diffuse Struma handelte und wie lange das Wachstum vom Patienten bis zur Operation beobachtet wurde. Beim Vergleich ergibt sich, daß das Wachstum eines Solitärknotens die Patienten wesentlich eher zum Arzt führte als das Wachstum einer Knoten- oder Rezidivstruma.

Tabelle 7. Häufigkeit der verschiedenen SM-Symptome
bei Patienten mit primärer Struma maligna

Symptom	n	%
lokales Wachstum	123	75,9
Atemnot	59	36,4
Gewichtsverlust	42	26,0
Heiserkeit	36	22,2
Hals-, Ohren-, Hinterhauptschmerzen	36	22,2
Halslymphknotenvergrößerung	36	22,2
Stridor	28	17,3
Schluckbeschwerden	27	16,3
allg. Beeinträchtigung	25	15,4
Einflußstauung	19	11,7
derbe, höckrige, unverschiebliche Struma	19	11,7
Zyanose	18	11,1
mangelnde Schluckverschieblichkeit	13	8,0
Konsistenzzunahme	12	7,4
Husten	10	6,2
Anämie	7	4,3
Schmerzen in der Schulter	7	4,3
Fieber	5	3,0
Hornersymptom	3	1,8

Tabelle 8. Art und Zeitdauer des lokalen Wachstums vor der ersten SM-Operation bei 123 Patienten (75,9 %)

Art des lokalen Wachstums	n	%	t Wachstum-Operation
Knotenstruma	51	30,9	11,5 Monate
Rezidivstruma	34	20,9	11,6 Monate
Solitärknoten	24	15,2	6,5 Monate
diffuse Struma	9	5,8	6,1 Monate
unbekannt	5	3,3	---

B. Tumorausbreitung bei typischen Symptomen

Wie Tabelle 9 zeigt, hatte bei 5/6 der Patienten, die über Heiserkeit klagten, der Tumor bereits die Organgrenze überschritten. Dazu muß gesagt werden, daß nur bei 23 der 36 Patienten mit Heiserkeit laryngoskopisch eine Stimmbandlähmung gesichert werden konnte, während bei 8 Patienten ein normaler Befund vorlag. In den restlichen 5 Fällen fanden sich keine Angaben über eine Kehlkopfspiegelung.

Bei den Patienten, die an Hals-, Ohren- oder Hinterkopfschmerzen litten (n = 36), hatte der Tumor in 3/4 der Fälle die Organgrenze überschritten.

Nur bei 1 der 10 Patienten mit chronischem Husten war der Tumor noch auf die Schilddrüse begrenzt.

Tabelle 9. Lokales Tumorstadium bei den Symptomen Heiserkeit, Husten und Hals-, Ohren-, Hinterhauptschmerzen

lokales Tumorstd.	Heiserkeit n = 36	Husten n = 36	HOH-Schmerzen n = 10
T ₁	0	1	0
T ₂	6	8	1
T ₃	10	11	2
T ₄	20	16	7

3.1.4. Begleiterkrankungen

Fast 1/3 unserer Patienten litt an einer oder zwei Begleiterkrankungen, die in Tabelle 10 einzeln mit der Häufigkeit ihres Vorkommens aufgeführt sind. Die Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems überwogen bei weitem. Meistens lag ein erhöhter Blutdruck oder eine Insuffizienz des Herzens vor. Am zweithäufigsten war die Lungenfunktion infolge eines Emphysems beeinträchtigt. Die seltenen Begleiterkrankungen, wie zum Beispiel Nackenfurunkel, Leistenhernie und Magenulkus waren oft der eigentliche Anlaß für den Patienten, den Arzt aufzusuchen. Eine Schwangerschaft lag bei keiner unserer Patientinnen vor.

Tabelle 10. Begleiterkrankungen der SM-Patienten (60 Fälle)

Begleiterkrankung	n
Herz-Kreislaufsystem	<u>40</u>
Hypertonie	17
Herzinsuffizienz	17
Angina pectoris	6
Lunge	<u>11</u>
Emphysem	10
Tuberkulose	1
Hormonsystem	<u>7</u>
Diabetes	6
Hyperparath.	1
chron. Entzündung	<u>4</u>
Pyelonephritis	3
Sinusitis	1
sonstige	<u>9</u>
Adipositas perm., Dekubitus,	je 1
Magenulcus, Leistenhernie, Hemiplegie	
Nackenfurunkel, neurolog. Sympt.	
Hyperkalcämie, Tumor im Douglas	

3.2 Klinik und Diagnostik

3.2.1 Tastbefund

In diesem Abschnitt werden alle Patienten mit primär in der Schilddrüse entstandenen und sekundär in die Schilddrüse metastasierten Malignomen berücksichtigt, die noch nicht wegen einer Struma maligna operiert waren (n = 165). Entsprechende Angaben für maligne Rezidivstrumen sind nicht möglich, da die Tastbefunde bei der überwiegenden

Mehrzahl dieser Fälle in den Krankenblättern nicht dokumentiert sind.

A. Tastbefund der Schilddrüse

a. Größe

In 146 Fällen ging aus den Krankenbögen die Größe der Schilddrüse hervor. Daraus ergab sich, daß in rund 80 % der Fälle eine Struma Grad II oder III vorlag, d.h. daß die Schilddrüse in 80 % gut sicht- und tastbar war (Tabelle 11).

Tabelle 11. Größenstadien der Struma bei Struma maligna-Patienten (n = 146)

Stadium	0	Ia	Ib	II	III
n	5	8	15	50	68
%	3,4	5,4	10,2	34,5	46,6

b. Konsistenz

Über die Konsistenz fanden sich in 119 Fällen Angaben. 15 mal (12,6 %) war die Schilddrüse weich, 61 mal (51,3 %) derb und 43 mal (36,1 %) ausgesprochen hart.

c. Druckschmerz

19 Patienten gaben eine Druckschmerzhaftigkeit der Struma an.

d. Art der Strumavergrößerung

Von 116 Patienten mit Angaben über die Art der Strumavergrößerung lag bei je 21 (18,1 %) ein diffuses bez. uninoduläres Wachstum und bei 74 (63,8 %) ein multinoduläres

Wachstum der Schilddrüse vor.

e. Patienten ohne Schilddrüsenveränderung

Die 5 Patienten ohne Vergrößerung oder Verhärtung der Schilddrüse hatten folgende auffälligen Befunde:

- Pat. L.E., 46 J, weibl: Schilddrüse nicht tastbar, aber harter Knoten am Rande des Musc. sternocleidomastoideus
- Pat. W.E., 25 J, weibl.: Schilddrüse nicht tastbar, auch szintigraphisch o.B., aber vergrößerte Halslymphknoten
- Pat. K.M., 47 J, weibl.: Schilddrüse nicht tastbar, aber vergrößerte Halslymphknoten und Protrusio bulbi
- Pat. H.M., 46 J, weibl.: vor 8 Jahren Struma-Operation, jetzt Hirnmetastase, aber keine Rezidivstruma nachweisbar
- Pat. H.F., 63 J, männl.: Schilddrüse nicht tastbar, aber vergrößerte Halslymphknoten und Tumorwachstum auf dem Sternum.

B. Tastbefund der Lymphknoten

In nur 36 Untersuchungsbögen sind tastbare Lymphknoten in der Halsgegend beschrieben.

3.2.2. Szintigraphie

A. Schilddrüsenzintigraphie

Bei 129 (72 %) der 179 Patienten, die nicht erst zur Nachresektion kamen, wurde ein Schilddrüsenzintigramm mit J^{131} oder Tc^{99} durchgeführt. Wie Abbildung 6 zeigt, lag der Prozentsatz der präoperativ szintigraphierten Patien-

ten in den letzten beiden Jahren bei 90 % (1975) und 100 % (1974)!

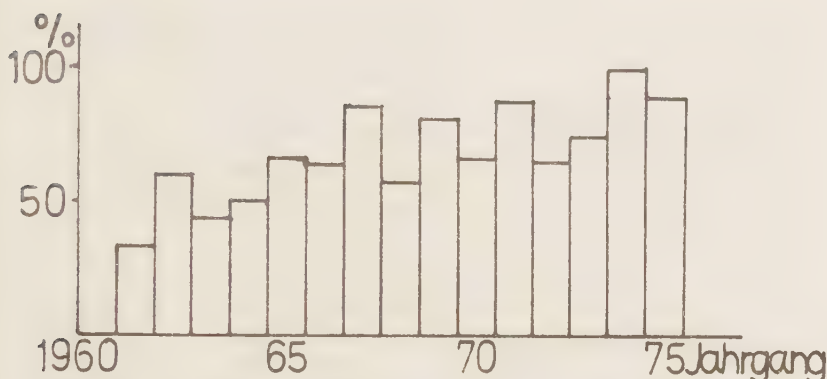


Abb. 6. Anteil der Patienten mit präop. Schilddrüsenszintigraphie pro Jahr (in Prozent)

Die Szintigraphieergebnisse sind in Tabelle 12 zusammengefaßt. Bei 105 Patienten (81,4 %) wurden ein oder mehrere kalte Knoten festgestellt, die in 5 Fällen mit warmen Knoten auf der gleichen (2 mal) oder auf der Gegenseite (3 mal) kombiniert waren. Eine Bevorzugung einer Schilddrüsenhälfte konnte nicht festgestellt werden: Bei den 77 Fällen mit nur einem kalten Knoten war 35 mal die linke, 38 mal die rechte und 4 mal der Isthmus betroffen. Bei den 23 Patienten mit mehr als einem kalten Knoten (21 mal 2, 1 mal 3 und 1 mal 4) lagen diese in 7 Fällen auf der gleichen Seite, und in 5 Fällen auf einer Seite und in der Mitte. In 11 Fällen waren auf beiden Seiten kalte Bezirke. 5 mal stellten sich nur warme Knoten dar (spätere Histologie: 3 mal follik. und 2 mal undiff. Ca).

Tabelle 12. Szintigraphieergebnisse der Schilddrüse bei
129 SM-Patienten

Szintigraphieergebnis	n	%
nur kalte Knoten	100	77,6
kalte und warme Knoten	5	3,8
nur warme Knoten	5	3,8
unauffällig	14	10,9
nicht verwertbar	1	0,7
unbekannt	4	3,1

B. Ganzkörperszintigraphie

Ein präoperatives Ganzkörperszintigramm wurde bei 42 Patienten (23,5 %) angefertigt. In 6 der 14 Fälle mit Metastasen zeichnete sich eindeutig eine pathologische J^{131} -Speicherung ab. Von den 8 präoperativ nicht speichernden Metastasen zeigten 6 bei einer postoperativ wiederholten Szintigraphie eine J^{131} -Anreicherung. In Tabelle 13 ist das Speicherungsverhalten der Metastasen in Abhängigkeit ihrer Histologie wiedergegeben. In 2 Fällen wurde, wie sich später bei der Obduktion herausstellte, fälschlicherweise der Verdacht einer pathologischen J^{131} -Speicherung geäußert.

Tabelle 13. J^{131} -Speicherungsverhalten der SM-Metastasen
in Abhängigkeit von der Histologie

Histologie des Primärtumors	präop. speichernd	präop. nicht postop. speich.	prä- und postop. nicht speich.
gut follik.diff.	2	1	0
gering foll.diff.	2	2	1
papillär	0	2	1
undiff.	2	1	0

3.2.3. Labor

A. BKS

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, über die sich in 78 Krankenbögen Angaben fanden, war in 4/5 der Fälle erhöht (Tabelle 14). Als obere Grenze des Normalwerts für die BKS wurde bei den Männern 6/14 und bei den Frauen 10/22 angenommen (70). Werte über 100 wurden als Sturzsenkung bezeichnet.

Tabelle 14. BKS der SM-Patienten

BKS	n	%
normal	15	19
erhöht	59	76
Sturzsenkung	4	5
	78	100

B. Elektrophorese

Bei der Elektrophorese (Angaben dazu nur in 59 Krankenblättern) waren die α_2 -Globuline in 54,6 %, die γ -Globuline in 44,1 % und die α_1 -Globuline in 37,3 % erhöht. In 22 % war die Elektrophorese unauffällig.

C. Schilddrüsenhormonspiegel

Von den 64 Patienten, bei denen Unterlagen über die Schilddrüsenfunktion vorlagen, waren 11 % hypothyreot, 78 % euthyreot, und 11 % hyperthyreot.

3.2.4. präoperative Zytologie und Histologie

A. Feinnadelpunktion

Eine Feinnadelpunktion der Schilddrüse wurde bei unseren Patienten zum ersten Mal 1966 durchgeführt. Wie aus der Tabelle 15 zu entnehmen ist, sank der Anteil der punktierten Patienten in den letzten 3 Jahren gegenüber 1972 wieder deutlich ab.

Tabelle 15. Anzahl der Feinnadelpunktionen pro Jahr und prozentualer Anteil der punkt. Patienten pro Jahr

	1966	67	68	69	70	71	72	73	74	75
Punktionen	1	1	0	1	4	2	10	7	9	11
% der Patienten	14	14	0	14	22	20	67	28	39	33

Insgesamt wurden 46 Patienten punktiert. In 11 Fällen (23,9 %) ergab sich ein falsch negativer, in 2 (4,3 %) ein fraglicher und in 33 (71,8 %) ein zytologisch positiver Befund (Tabelle 16). Wie Tabelle 17 zeigt, bereiteten vor allem die follikulären, insbesondere die onkozytären Karzinome Schwierigkeiten. Bei 4 der 7 follikulären Tumoren mit falsch negativer Punktionszytologie fiel auch der intraoperative Schnellschnitt negativ aus! Der falsch negative Befund läßt sich bei einem papillären Karzinom dadurch erklären, daß es über Nacht zu einer Blutung gekommen war und bei der Punktion nur Blut aspiriert wurde. Im Falle des nicht erkannten Plattenepithelkarzinoms war 3 Monate vorher eine Thyreoiditis abgelaufen und die Punktion ergab die Diagnose: Eiter.

Tabelle 16. Feinnadelpunktionsergebnisse bei 46 SM-Patienten

Gruppe	I	II	III	IV	V
n	1	10	2	9	24
%	2,2	21,7	4,3	19,6	52,2

Tabelle 17. Histologie der falsch negativen und unklaren Feinnadelpunktionsergebnissen

Histologie	falsch negativ	unklar
follikulär diff. Ca	7	2
papillär diff. Ca	2	
Fibrosarkom	1	
Plattenepithelca.	1	

Eine Abnahme der falsch negativen Befunde in den letzten Jahren konnte nicht beobachtet werden (Tabelle 18).

Tabelle 18. Falsch negative Feinnadelpunktionsergebnisse pro Jahr

	1966	67	68	69	70	71	72	73	74	75
falsch negative Pkt.		1			1	2	1	2	2	4
in % al- ler Pkt.		7			25		10	29	22	36

B. Stanzzyylinderbiopsie

Eine Stanzzyylinderbiopsie der Schilddrüse wurde nur bei einem unserer Patienten 1960 vorgenommen. Der histologische Befund war positiv.

C. Lymphknotenexstirpation

Eine Lymphknotenexstirpation wurde 23 mal durchgeführt. Die Histologie ergab in allen Fällen: Schilddrüsenkarzinom.

D. Probeexzisionen

Zur Klärung der Verdachtsdiagnose Struma maligna wurden 14 mal Probeexzisionen aus der Schilddrüse, 3 mal aus Lymphknoten, 2 mal aus Tumoren über dem Sternum und je 1 mal aus der seitlichen Halsgegend und der Trachea, entnommen. In 5 Fällen wurde die Diagnose durch Entfernung oder Probeexzision aus Fernmetastasen, geklärt. Eine Übersicht über das Ergebnis der Probeexzisionen gibt Tabelle 19.

Tabelle 19. Ergebnisse der Probeexzisionen an verschiedenen Stellen bei SM-Patienten

	Struma	Lymph- knoten	Sternum	seitl. Hals	Trachea
positiv	10	1	2		
fraglich	1				
negativ	3	2		1	1
Angaben der Patholo- gen bei den negativen Befunden	unspez. Entzündung chron. Strumitis Struma colloides	unspez. Entzündung		ben. Glomustumor	unspez. Entzündung

3.2.5. präoperative HNO-Untersuchung

Bei mehr als 20 % unserer Patienten ($n = 41$) lagen bereits präoperativ Nervenpareesen vor. In Tabelle 20 sind die pathologischen Befunde der präoperativen HNO-Untersuchungen zusammengefaßt wiedergegeben. In 4 Fällen war die Rekurrenslähmung Folge einer früheren Strumaoperation. In allen übrigen Fällen kamen die Pareesen von einer Dehnung, Kompression oder Infiltration der Nerven durch Tumorgewebe. Von diesen 37 Patienten mit tumorbedingten Pareesen waren nur noch 10 (27 %) radikal operabel.

Tabelle 20. Pathologische HNO-Befunde bei 41 SM-Patienten

Parese von	n
Nervus glossopharyngeus	1
Nervus posticus	3
Nervi postici	1
Nervus recurrens und N. postici	3
Nervus recurrens und N. phrenicus	1
Nervus recurrens	29
Nervi recurrentes	3

3.2.6. Röntgen

In 120 Krankenblättern fanden sich Röntgenbefunde der Trachea, des Ösophagus und des Thorax. Am häufigsten wurde eine Verdrängung der Trachea in der Frontalebene beschrieben, wobei keine der beiden Seiten deutlich bevorzugt war (37 mal nach rechts und 44 mal nach links). Eine Verlagerung in der Sagittalebene war dagegen selten (7 mal nach hinten und 1 mal nach ventral). Bei mehr als der Hälfte der Patienten wies die Trachea eine Stenosierung auf. Relativ häufig lag auch ein substernaler Strumaanteil vor. Die pathologischen Befunde sind im einzelnen in Tabelle 21 aufgeführt. 12 mal (10 %) konnte röntgenologisch kein auffälliger Befund erhoben werden.

Tumorabsiedlungen wurden von den Röntgenologen bei 44 Patienten diagnostiziert. 7 mal wurden nur Knochen und 33 mal nur Lungenmetastasen entdeckt. Bei 4 Patienten wurden multiple Tochtergeschwulste in der Lunge und in den Knochen gefunden. Von der ossären Metastasierung waren je 2 mal die Wirbelsäule, der Schädel und der Humerus betroffen und je 1 mal das Becken, das Sternum, eine Rippe, der Ra-

dus und der Femur.

Tabelle 21. Röntgenbefunde der Trachea, des Ösophagus, und des Thorax bei 120 SM-Patienten

Röntgenbefund	n	%
unauffällig	12	10
pathologisch	108	90
Trachea: Verdrängung	89	74,2
Stenose	68	56,7
Tracheomalazie	19	15,8
Säbelscheidentrachea	5	4,2
Ösophagus: Verdrängung	19	15,8
Einengung	9	7,5
Infiltration	1	0,8
Thorax: substernaler Anteil	47	39,2
retrotrachealer Anteil	9	7,5

3.2.7 Ergebnis der präoperativen Diagnostik

In Tabelle 22 sind die Patienten, bei denen die Diagnose Struma maligna nicht schon durch eine frühere Operation feststand (n = 165), nach dem Grad des Verdachts auf ein Schilddrüsenmalignom nach Abschluß der Diagnostik in 5 Gruppen eingeteilt.

Bei Gruppe I ergab sich weder aus der Anamnese noch aus der präoperativen Diagnostik ein Hinweis für eine maligne Struma. Bei Gruppe II ließ ein kalter Knoten in der Schilddrüse und evtl. eine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens den Verdacht auf einen bösartigen Prozeß aufkommen. Bei Gruppe III deuteten darüberhinaus ein lokales Wachstum und tastbare Lymphknoten auf Malignität hin. Bei

Gruppe IV konnte ein Malignom der Schilddrüse als gesichert gelten, da außer lokalen Zeichen auch Fernmetastasen beim Röntgen nachgewiesen wurden. Nur bei Gruppe V war die Diagnose Struma maligna zytologisch, histologisch oder durch J¹³¹-speichernde Metastasen eindeutig bewiesen.

Tabelle 22. Einteilung der SM-Patienten in 5 Gruppen, entsprechend dem Grad der präop. Diagnosesicherung

Gruppe	präop. Sicherheit der SM-Diagnose	n	%
I	kein Verdacht auf SM	11	
II	Verdacht auf SM	23	45,7
III	starker Verdacht auf SM	41	
IV	Diagnose SM relativ sicher	22	
V	Diagnose SM gesichert	68	54,3

3.3 OPERATION

3.3.1 Schnittführung

Mit Ausnahme der wenigen Fälle, in denen nur Lymphknotenrezidive entfernt wurden, wurde bei allen Patienten der Kochersche Kragenschnitt in Intubationsnarkose angewendet. Bei Bedarf wurde er entlang des M. sternocleidomastoideus nach kranial bis zum Kieferwinkel verlängert. Waren die Lymphknoten bei einer neck.dissection auch so nicht alle sicher zu erreichen, wurde noch nach Roux-Berger variiert (Abb. 7). 7 mal führte man wegen retrosternaler Strumaanteile eine obere mediane Längssternotomie durch.

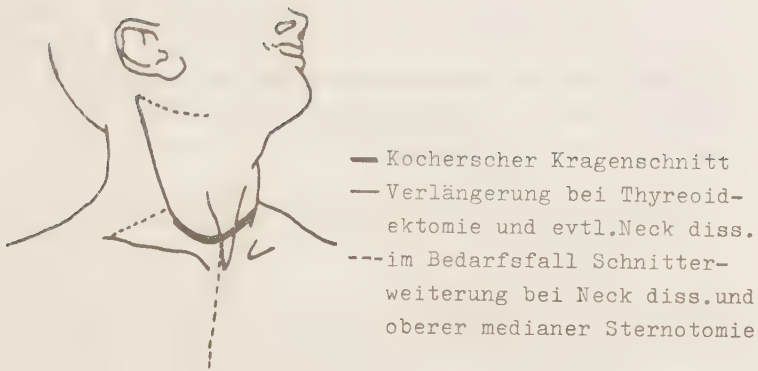


Abb. 7. Schnittführung bei der Operation einer Struma maligna

3.3.2 Makroskopischer Lokalbefund

In über 75 % (128 von 165) der Fälle hatte der Operateur allein vom Operationssitus her den Verdacht, daß es sich um eine Struma maligna handelt. Der verdächtige Herd lag 46 mal in der rechten und 45 mal in der linken Schilddrüsensenhälfte. 19 mal waren beide Seiten befallen, wobei in 3 Fällen ein Doppelkarzinom, also eine bizentrische Entstehung vermutet wurde. Nur in 2 Fällen war der Prozeß auf den Isthmus beschränkt. Fast immer war die Schilddrüse stark vergrößert: In 35 % der Fälle war sie größer als ein Gänseei und in 50 % größer als eine Mannsfaust. In 62 % hatte der Tumor die Schilddrüsenkapsel durchbrochen und in 42 % (39 von 93) die Lappengrenze überschritten. 44 mal schienen Lymphknoten befallen zu sein, in weiteren 13 Fällen waren Lymphknoten sichtbar, aber nicht verdächtig. Ne-

ben den Lymphknoten waren makroskopisch die Trachea (36 mal), die gerade Halsmuskulatur (27 mal), die Vena jugularis interna (16 mal), der Ösophagus (17 mal) und die Arteria carotis (15 mal) am häufigsten infiltriert. In 35 Fällen sah der Chirurg eine einseitige, in 9 Fällen eine beidseitige Metastasierung.

3.3.3 Schnellschnitt

In 78 Fällen wurde intraoperativ ein Schnellschnitt angefertigt. 55 mal erkannte der Pathologe eindeutig ein Schilddrüsenkarzinom, 2 mal konnte er sich nicht festlegen. Hieraus ergaben sich jedoch keine Schwierigkeiten für den Operateur, da in diesen beiden Fällen bereits durch präoperative Lymphknotenexstirpation die Diagnose Struma maligna feststand.

Bei 5 der 21 negativen Schnellschnitte erbrachte auch die spätere histologische Aufarbeitung des entfernten Gewebes keinen positiven Befund. 2 mal handelte es sich dabei um Patienten, die zur Nachresektion überwiesen waren und bei denen das Tumorgewebe offenbar schon bei der vorausgegangenen Operation in toto entfernt war. Bei den anderen 3 Patienten waren präoperativ Metastasen entfernt worden, die histologisch eindeutig einem Schilddrüsenkarzinom zuzuordnen waren; in der Schilddrüse selbst konnten jedoch keine Primärherde gefunden werden. (V.a. Mikrokarzinom)

16 der 21 negativen Schnellschnitte waren falsch und wurden durch das postoperative Histologieergebnis widerlegt. Wie bei der Feinnadelpunktion bereitete vor allem das follikuläre Karzinom Schwierigkeiten (Tabelle 23). Da bei 15 dieser 16 Fälle weder durch präoperative Diagnostik eine Struma maligna gesichert, noch der Operationssitus verdäch-

tig war, ging der Operateur wie bei einer benignen Struma vor.

Tabelle 23. Postoperative Histologiebefunde bei intraoperativ falsch negativen Schnellschnittergebnissen

Histologie	Schnellschnitt falsch negativ	unklar
	n	n
follik. Ca	9	1
papill. Ca.	6	1
undiff. Ca.	1	/

3.3.4 Art der Operation

Unsere Patienten teilten wir in 5 Gruppen ein (Tabelle 24): Gruppe I und II wurden in unserer Klinik zum 1. Mal wegen einer malignen Struma operiert, wobei diese bei Gruppe I spätestens intraoperativ, bei Gruppe II dagegen erst postoperativ erkannt wurde. Gruppe III wurde uns nach einer auswärts durchgeführten Struma maligna-Operation zur Nachresektion überwiesen. Die Patienten der Gruppe IV kamen zu uns mit einem Rezidiv. Bei Gruppe V wurden nur zur Diagnosesicherung Probeexzisionen vorgenommen.

Aus den Tabellen 25, 26 und 27 kann entnommen werden, welche Operationen im einzelnen bei den Gruppen I bis III durchgeführt wurden. Die Rezidiveingriffe, die bei den auswärts erstbehandelten Patienten der Gruppe IV vorgenommen wurden, werden zusammen mit den Rezidiveingriffen, die später an von uns erstbehandelten Patienten durchgeführt wurden, in Abschnitt 3. besprochen. In den Tabellen 25, 26 und 27 wurde jeweils nach Radikal- und Palliativopera-

tionen getrennt. Unter einer Radikaloperation verstehen wir die totale Entfernung des lokalen Tumors ohne Rücksicht auf eventuell vorhandene Fernmetastasen.

Tabelle 24. Einteilung unseres Patientenguts in die Gruppen I - V, entsprechend den operativen Ausgangsbedingungen (n = 193)

Gruppe	n
I Erstbehandlungen (Diagnose spätestens intraop.)	134
II Erstbehandlungen (Diagnose erst postop.)	25
III Nachresektionen	14
IV Rezidiveingriffe	14
V Probeexzisionen	6

Tabelle 25. Erstoperationen bei spätestens intraoperativ diagnostizierter Struma maligna,
getrennt nach radikalem und palliativem Vorgehen (n = 134)

A. radikal (n = 67)

Operationsverfahren	einfach	erweitert	Nec. diss. fkt.		Nec.diss.rad.
			einfach	erweitert	
			eins beids.	eins. beids.	
nur Knotenentfernung	2				
subtotale Resektion eins.					
subtotale Resektion beids.	7				
Lobektomie eins.	7	3 [•]	1	2	
Lobekt. + subt. Resektion	6	1		1	
Lobektomie beids.	15	3 [•]	6	1 8	3

B. palliativ (n 67)

Operationsverfahren	einfach	erweitert	Nec. diss. fkt.		Nec. diss. rad.
			einfach	erweitert	
			eins beids.	eins. beids.	
Tumorreduktion eins.	9 ⁺⁺	2 ⁺			
Tumorreduktion beids.	4 ⁺⁺	2 [•]			
Lobektomie eins.	6	2			
Lobekt.eins. + Tu-Red.eins.	1	1 [•]	1		
Lobekt.eins. + subt.Resektion	7 ⁺⁺	2			
subtotale Resektion eins.	1				
subtotale Resektion beids.	5 ⁺⁺⁺				
subt.Resektion + Tu-Red.eins.	3				
Lobektomie beids.	7 ⁺⁺	5	4	1	1

+ = Tracheotomie

• = Sternotomie

Tabelle 26. Erst- und Reoperationen bei erst postoperativ diagnostizierter Struma maligna

Erstoperation (n = 25)	
Operationsverfahren	n
Knotenentfernung aus der Struma	1
subtotale Resektion eins.	10
subtotale Resektion beids.	10
Lobektomie eins.	4
Reoperation (n = 14)	
A. radikal (n = 13)	
Operationsverfahren	einfach
Knotenentfernung lat.	2
Lobekt. + subtot. Resektion	
Lobektomie eins.	1
Lobektomie beids.	7
B. palliativ (n = 1)	
Lobektomie beids.	1
	erweitert
	Nec. diss. fkt. erweitert beids.

Tabelle 27. Nachresektionen nach vorausgegangener auswärtiger Struma maligna-Operation, getrennt nach radikalem und palliativem Vorgehen

A. radikal (n = 11)				
Operationsverfahren		einfach	Nec. diss. fkt. einfach eins.	Nec. diss. rad.
Lobektomie eins.	3			
Lobekt. + subt. Resektion eins.			1	
Lobektomie beids.	5			2 [•]
B. palliativ (n = 3)				
Operationsverfahren	n			
Lobektomie beids.	2			
Tumorreduktion eins.	1			

• = Sternotomie

Tabelle 28. Anzahl und prozentuale Häufigkeit der Thyreoidektomien mit und ohne Kapselreste bei Erstoperationen, Reinterventionen und bezogen auf alle SM-Patienten und SM-Eingriffe (ohne PE)

	Thyreoidektomie			Summe	
	total	Kapselreste	eins. beids.	n	%
	n	n	n	n	%
Erstoperationen					
bei bek. SM (n=134)	58	2	2	62	46,3
bei unbek. SM (n=25)	0		2	2	8
Reinterventionen					
Reoperation (n=14)	9			9	64,3
Nachresekt. (n=14)	8	1		9	64,3
mal. Rezidivop. (n=30)	3			3	10
alle SM-Patienten (n=193)	78	3	4	85	44,0
prim. SM-Pat. (n=184)	75	3	4	82	44,5
alle SM-Eingriffe (n=217)	78	3	4	85	39,1

In Tabelle 28 wird die Häufigkeit der Thyreoidektomie mit und ohne Kapselreste unter den verschiedenen operativen Voraussetzungen gesondert wiedergegeben. Bei bekannter Struma maligna-Diagnose wurde bei den Erstoperationen in 46,3 % alles Schilddrüsengewebe entfernt. Nimmt man die Patienten mit Reoperation oder Nachresektion unmittelbar nach dem Ersteingriff - meist aufgrund einer erst postoperativ gestellten Struma maligna-Diagnose - hinzu, so wurde bei fast der Hälfte (80 von 162) der Patienten nach gesicherter Malignomdiagnose eine Thyreoidektomie durchgeführt.

Die totale Strumektomie, die bei weitem am häufigsten angewandte Operationsmethode bei gesicherter Struma maligna-

Diagnose (n = 78), setzte sich allerdings erst 1970 durch: Von 1960 - 1969 wurde sie nur 9 mal (7 mal bei radikalen, 2 mal bei palliativen Operationen), von 1970 - 1975 dagegen 69 mal durchgeführt (45 mal bei radikalen und 24 mal bei palliativen Operationen).

Die neck. dissection wurden ebenfalls erst in den letzten 5 Jahren in größerem Umfang ausgeführt. Von den insgesamt 31 funktionellen neck. diss. waren nur 3 vor 1970, von den 6 radikalen neck. diss. keine vor 1970 vorgenommen worden.

Bei den als erweitert bezeichneten Operationen mit und ohne funktionelle neck. diss. wurden außer der angegebenen Operation die in Tabelle 29 aufgeführten Strukturen des Halses entfernt.

Tabelle 29. Im Rahmen erweiterter Operationen entfernte Strukturen

entfernte Struktur	n	entfernte Struktur	n
Vena jugularis	18	Nervus facialis	1
gerade Halsmuskulatur	14	Nervus accessorius	1
Musc. sternocleidioideus	3	Nervus vagus	2
Musc. omohyoideus	2	oberer Schildknorpel	1
unterer Parotisteil	2	part. Trachealwand	1
Gland. submandibularis	3	Manubrium sterni	1
Epithelkörperchen	8	Pleurabezirk	2
Nervus recurrens	5	Teil des Ösophagus	1

Wegen Tracheomalazie oder Infiltration der Trachea wurde 12 mal bei Palliativoperationen tracheotomiert. Ultraradi-kale Operationen wie Laryngektomie, Carotisersatz oder

Ösophagusplastik wurden bei uns nicht vorgenommen. (Die in Tabelle 26 aufgeführte Resektion eines infiltrierten Ösophagusanteils erfolgte im Rahmen einer Palliativoperation. Anschließend wurde eine Witzelfistel angelegt.)

Wie aus Abbildung 8 zu ersehen ist, stieg zwar in den letzten Jahren die Zahl der bei der Erstoperation noch radikal operablen Patienten mit primärer Struma maligna, aber auch 1975 konnte der Tumor nur bei 45,1 % der neuentdeckten primären Struma maligna-Fälle noch ganz entfernt werden. Insgesamt waren von den präoperativ diagnostizierten Fällen nur die Hälfte radikal operierbar.

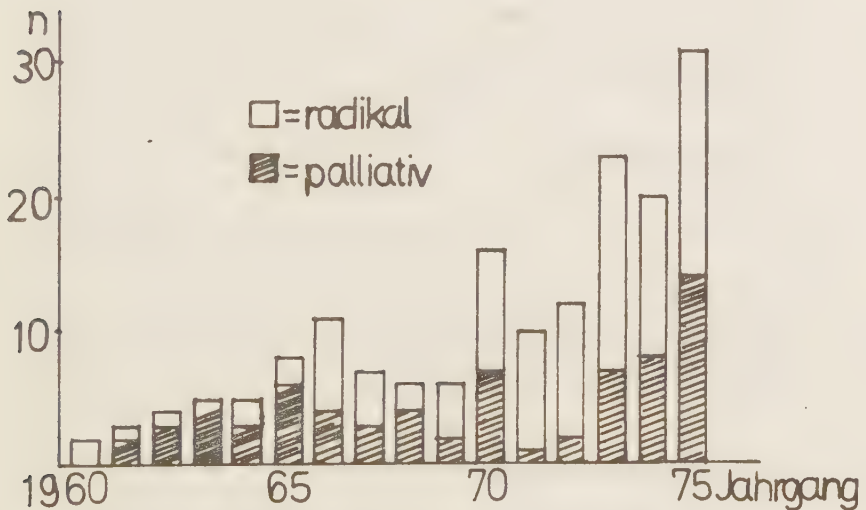


Abb. 8. Erstoperationen bei Patienten mit primärer SM pro Jahr, nach radikaler und palliativer Tumorentfernung getrennt (n = 170)

Bei den erst postoperativ erkannten Struma maligna-Fällen war in 40 % weder präoperativ eine zytologische Untersuchung noch intraoperativ ein Schnellschnitt durchgeführt worden. In weiteren 52 % war der Schnellschnitt negativ ausgefallen.

3.3.5 Darstellung des Nervus recurrens und der Epithelkörperchen, intraoperative Komplikationen

Der Nervus recurrens wurde 26 mal einseitig und 20 mal beidseitig dargestellt. Darüber hinaus wurde er 15 mal einseitig und 25 mal beidseitig dargestellt und ausdrücklich geschont. Aus Radikalitätsgründen mußte er 5 mal entfernt werden. Bei einer Nachresektion wurde er einmal verletzt.

Die Epithelkörperchen wurden 7 mal einseitig und 14 mal beidseitig dargestellt, 32 mal einseitig und 14 mal beidseitig dargestellt und ausdrücklich geschont. Entfernt wurden 5 mal 2 und 3 mal 1 Epithelkörperchen aus Radikalitätsgründen.

Außer der erwähnten Nervus recurrens-Verletzung traten intraoperativ keine Komplikationen auf.

3.4. postoperativer Krankenhausaufenthalt

3.4.1 Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthaltes

Über 80 % (n = 147) unserer Patienten verließen unsere Klinik in den ersten 14 Tagen, nur 2 Patienten blieben länger als 1 Monat bei uns (39/61 Tage). Abbildung 9 zeigt die Aufenthaltsdauer im einzelnen. Die durchschnittliche

Krankenhausaufenthaltsdauer lag bei 9,5 Tagen.

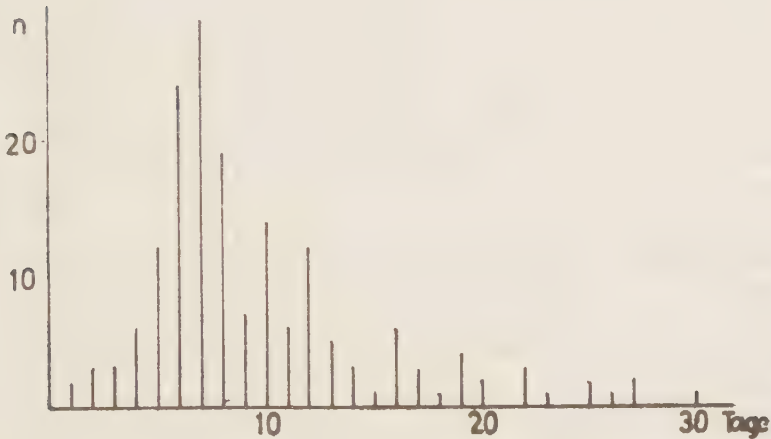


Abb. 9. Dauer des postoperativen Klinikaufenthalts

3.4.2 Postoperative Komplikationen

Bei 46 Patienten (= 24 %) traten während des postoperativen Aufenthalts ein oder mehrere Komplikationen auf. In Tabelle 30 sind alle Komplikationen mit Häufigkeitsangabe aufgeführt.

Tabelle 30. Postoperative Komplikationen bei SM-Patienten
mit Häufigkeitsangabe

Komplikationsart	n
akzidentielle Recurrensparese	18
Tetanie	11
Tracheotomie	8
Reintubation	5
Laryngitis, Tracheitis	2
Schluckstörung	2
Blutung	6
Hämatom	4
Serom	4
Infektion	2
Aspirationspneumonie	1
Hemiparese	1

A. Recurrensparese

Nach 201 operativen Eingriffen an der Schilddrüse durch 39 verschiedene Operateure traten 3 beidseitige und 23 einseitige Recurrensparesen auf. Da in 5 Fällen der Nervus recurrens und in 2 Fällen der Nervus vagus aus Radikalitätsgründen entfernt worden waren und in 1 weiteren Fall der Operationsbericht eine Durchsetzung des Nervus recurrens durch Tumorgewebe beschreibt, lag nur in 18 Fällen (= 8,9 %) eine akzidentielle Schädigung des Recurrens vor. Vergleicht man die Anzahl der Recurrensparesen bei den verschiedenen Operationsverfahren und berücksichtigt dabei die Häufigkeit deren Durchführung (Tabelle 31), so ergibt sich, daß eine bleibende Lähmung des Nervus recurrens bei einer ein- oder beidseitigen totalen Schilddrüsenentfernung 1,4 mal öfter auftrat als bei einer subtotalen

Schilddrüsenresektion oder Tumorreduktion. Während eine funktionelle Nec. diss. das Risiko einer totalen Schilddrüsenentfernung nicht wesentlich erhöhte, wurde es durch eine radikale Halsausräumung mehr als verdreifacht. Bei gezielter Nervendarstellung (n = 54) trat nur in 2 Fällen eine Recurrenslähmung (in Verbindung mit gleichzeitiger radikaler Nec. diss.) ein. Dies entspricht einer Recurrenslähmung von nur 3,7 %, während sie allgemein bei 8,9 % lag.

Tabelle 31. Häufigkeit von Recurrensparesen bei den einzelnen Operationsverfahren

Operationsverfahren	Rekurrensparesen	
	n	%
subtot. Resektion, Tu-Reduktion (n = 64)	4	6,2
totale Lobektomien ohne Nec. diss. (n = 95)	8	8,4
totale Lobektomien mit fkt. Nec. diss. (n = 34)	3	8,8
totale Lobektomien mit rad. Nec. diss. (n = 7)	2	28,8
keine Angaben (n = 1)	1	

B. Tetanie

Meist um den 10. postoperativen Tag (min. 3 Tg/max. 1 Mon.) bekamen 11 Patienten Symptome einer Hypokalzämie. Bei 8 war die Schilddrüse total ektomiert worden, davon bei je 2 kombiniert mit einer funktionellen bez. radikalen Nec. diss.. In 2 Fällen war eine einseitige Lobektomie mit einer subtotalen Resektion der Struma bzw. mit einer Tumorreduktion auf der Gegenseite vorgenommen worden. Bei einer Patientin hatte der Operateur auf beiden Halsseiten den Tumor reduziert. Im Operationsbericht ist nur bei 3

dieser 11 Fälle eine intraoperative Epithelkörperchendarstellung, bei keinem Fall die Erhaltung der arteriellen Versorgung der Nebenschilddrüsen vermerkt.

C. Sonstige Komplikationen

Wegen eines Larynxödems bzw. eines massiven Laryngospasmus mußten 5 Patienten reintubiert werden. Tracheomalazie, Rekurrensparese und zunehmende Stenosierung der Trachea machten zu den 12 bereits intraoperativ vorgenommenen Tracheotomien postoperativ noch 8 weitere nötig. Insgesamt wurden also 10,4 % der Patienten tracheotomiert. In 6 Fällen mußte die Wunde wegen erheblicher Blutung revidiert werden. Wundheilungsstörungen gab es in 11 Fällen durch Fistelbildungen, Serome, Hämatome und Infektion.

3.4.3 Frühletalität

Von den 193 wegen Struma maligna bei uns operierten Patienten verstarben während des postoperativen Krankenhausaufenthaltes 17. Das entspricht einer Frühletalität von 8,8 %.

Es handelte sich dabei durchwegs um Patienten in höherem Lebensalter (im Durchschnitt 73 Jahre) mit bis auf eine Ausnahme lokal weit fortgeschrittenem Tumor. Bei über 75 % dieser Patienten war die Operation nur ein palliativer Eingriff. Das Operationsrisiko war 8 mal durch eine Begleiterkrankung, meistens Herzinsuffizienz, erheblich erhöht. Bei mehr als der Hälfte der Verstorbenen (n = 9) lagen Lungenmetastasen vor, die bei 7 letztlich die Todesursache waren. Einer Pneumonie erlagen 4 Patienten. Wegen eines Herzinfarktes verstarben 3 Kranke. Bei je einem Patienten führte ein Apoplex, eine unstillbare Blutung aus

dem Tumorgewebe und eine nicht näher geklärte Herzinsuffizienz zum Tod. In Abbildung 10 wird der Anteil der einzelnen Todesursachen an der Frühletalität veranschaulicht. Der Tabelle 32 können die wichtigsten Daten der Frühverstorbenen entnommen werden.

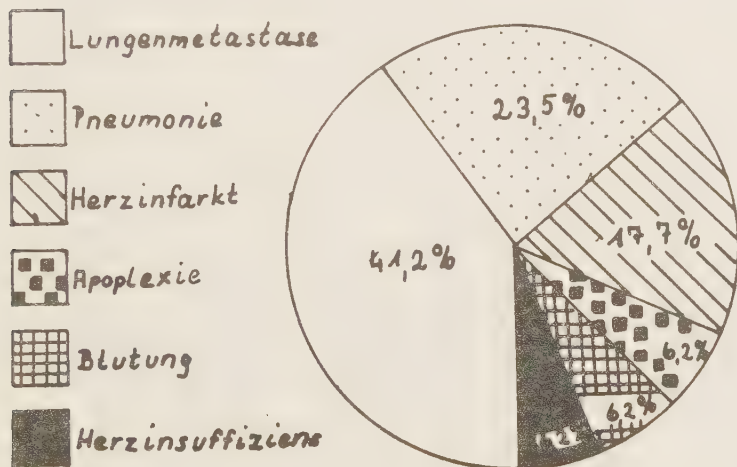


Abb. 10. Ursachen der Frühletalität (n = 17) nach SM-Operationen

Tabelle 32. Todesfälle während des postoperativen Klinikaufenthalts nach einer Struma maligna-Operation (n = 17)

Patient	T	N	M	Regleiterkrankung	Operationsverfahren	t _{Op.}	Todesursache
W.A. w. 62 J	T ₄	N _x	M ₁		p Lobekt./subt. Resek.	22 d	Dyspnoe bei Lungenmetastasen
H.M. w. 77 J	T ₃	N ₁	M ₁		p Lymphknotenexstirp.	1 d	Herz/Kreislaufversagen bei Lu-Met.
W.M. w. 79 J	T ₄	N _x	M ₀	Hypertonie	p subt. Resek./Lobekt.	11 d	Herzversagen bei Pneumonie
P.M. w. 80 J	T ₄	N _x	M ₁		p subt. Resek./Tu-Red.	4 d	Apoplexie
P.A. w. 79 J	T ₄	N _x	M ₁	Herzinsuffizienz	p Lobektomie beids.	6 d	Infarkt
K.A. w. 76 J	T ₃	N _x	M ₁		r Lobektomie eins.	35 d	Herz/Kreislaufversagen bei Lu-Met.
E.M. w. 69 J	T ₃	N ₁	M ₀	Herzinsuffizienz	r Lobekt. + Nec. diss. eins.	6 d	Herzversagen
S.L. w. 72 J	T ₂	N _x	M ₁	Herzinsuffizienz	r Lobektomie beids.	4 d	respiratorische Insuff. bei Lu-Met.
B.C. w. 75 J	T ₄	N ₃	M ₀	Herzinsuffizienz	p Lobektomie beids.	49 d	Herz/Kreislaufversagen bei Blutung

B.B. w. 67 J	$T_4^{NM} M_0$		p subtot. Resek./Tu-Red	4 d	pulm. Insuffizienz bei Bronchopneum.
J.A. m. 70 J	$T_4^{NM} M_0$	Nephritis	p subtot. Resek. beids.	30 d	Kreislaufversagen bei Bronchopneum.
A.B. m. 74 J	$T_4^{NM} M_1$	Lu.-Emphysem	p Tumorreduktion eins	6 d	Herzversagen bei Lungenmetastasen
F.J. m. 76 J	$T_3^{NM} M_0$		r Lobektomie eins.		Kreislaufversagen bei Bronchopneum.
R.J. m. 68 J	$T_4^{NM} M_1$		p Tumorreduktion	16 d	Herz/Kreislaufver- sagen bei Lu.-Met.
H.J. m. 71 J	$T_4^{NM} M_1$		p Lobektomie beids.	13 d	respir. Insuff.
W.E. m. 72 J	$T_4^{NM} M_x$		p Tumorreduktion eins	2 d	bei Lu.-Metastasen Herzinfarkt
H.F. m. 82 J	sek. SM	Angina pectoris	p Tumorreduktion beids	1 d	Herzinfarkt

p = palliativ, r = radikal

3.5 TNM-STADIUM

Tabelle 33 zeigt die Einteilung unserer Patienten mit primärer Struma maligna in die Stadien I - IV nach dem TNM-System. Es wird nochmals darauf hingewiesen, daß die lokale Tumorausbreitung und der Lymphknotenbefall von uns nicht nur anhand der präoperativen klinischen, sondern auch auf Grund der intraoperativ makroskopisch und mikroskopisch erhobenen Befunde beurteilt wurde.

Tabelle 33. Einteilung unseres Krankenguts (1960-1975)
nach dem TNM-System in die Stadien I-IV
(n = 184)

Stadium	TNM	n	%
I	$T_{0-2}N_0M_0$	36	19,6
II	$T_{0-2}N_{1-2}M_0$	26	14,1
III	$T_{3-4}N_{1-3}M_0$	68	37,0
IV	$T_{0-4}N_{Q-3}M_1$	48	26,0
X	ungenauere Angaben	6	3,3

3.5.1 Geschlecht und Alter

Bei der lokalen Tumorausbreitung konnte kein Unterschied zwischen Männern und Frauen festgestellt werden: 34,5 % der Männer und 35 % der Frauen befanden sich im Stadium I und II, 65,5 % der Männer und 65 % der Frauen im Stadium III und IV. Die Frauen wiesen allerdings mit 28,4 % etwas häufiger Fernmetastasen auf als die Männer mit 23,6 %.

Wie aus der Abbildung 11 entnommen werden kann, wurden umso häufiger die Tumorstadien III und IV vorgefunden, je

älter ein Patient war. Während bei den 15-30 Jährigen nur in 31,6 % der Tumor diese fortgeschrittenen Stadien zur Zeit der Erstoperation erreicht hatte, war dies bei den 75-90-Jährigen in 90,9 % der Fall.

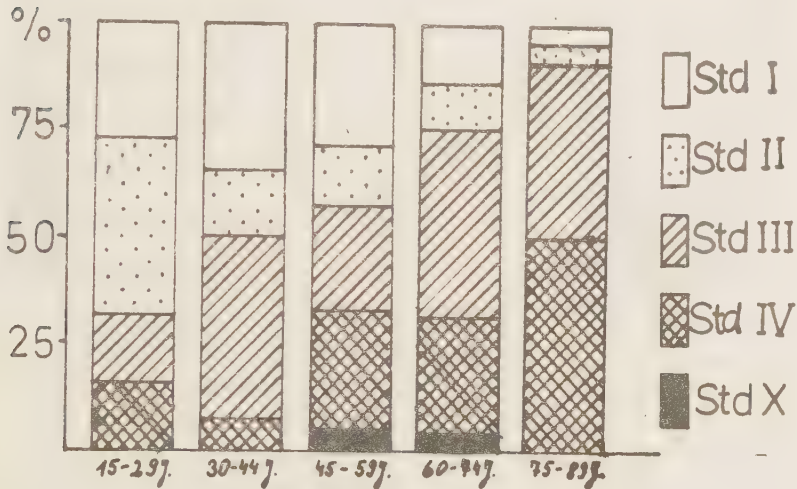


Abb. 11. Verteilung der TNM-Stadien I-IV in den verschiedenen Altersgruppen

3.5.2 Vergleich 1960-1969 und 1970-1975

In den letzten 6 Jahren war der Tumor zur Zeit der Erstoperation wesentlich häufiger noch auf die Schilddrüse begrenzt als in den 10 Jahren zuvor. Tabelle 31 zeigt einen Vergleich der prozentualen Häufigkeit der einzelnen Tumorstadien in den Jahren 1960 bis 1969 und 1970 bis 1975.

Tabelle 34. Vergleich der TNM-Stadien der SM-Patienten von 1960 bis 1969 und der von 1970 bis 1975 (in %)

Stadium	1960 - 1969	1970 - 1975
I	12,1 %	23,8 %
II	3,0 %	18,6 %
III	42,5 %	33,9 %
IV	31,9 %	22,9 %
(X)	7,5 %	0,8 %

3.6 HISTOLOGIE

Abbildung 12 zeigt die Häufigkeit der verschiedenen Tumorarten bei unserem Patientengut. Häufigste Tumorform war mit 40,4 % aller malignen Schilddrüsengeschwülste das follikuläre Karzinom, gefolgt vom undifferenzierten Karzinom mit 27,5 % und dem papillären Karzinom mit 21,3 %. Wesentlich seltener wurde das medulläre Karzinom mit 3,6 % angetroffen. Das primäre Plattenepithelkarzinom war mit nur 1 % ebenso wie das Fibrosarkom (1 %) und das primäre maligne Lymphom der Schilddrüse (0,5 %) eine ausgesprochene Seltenheit. In 4,7 % handelte es sich bei dem malignen Wachstum in der Schilddrüse um eine Metastase eines anderen Primärtumors.

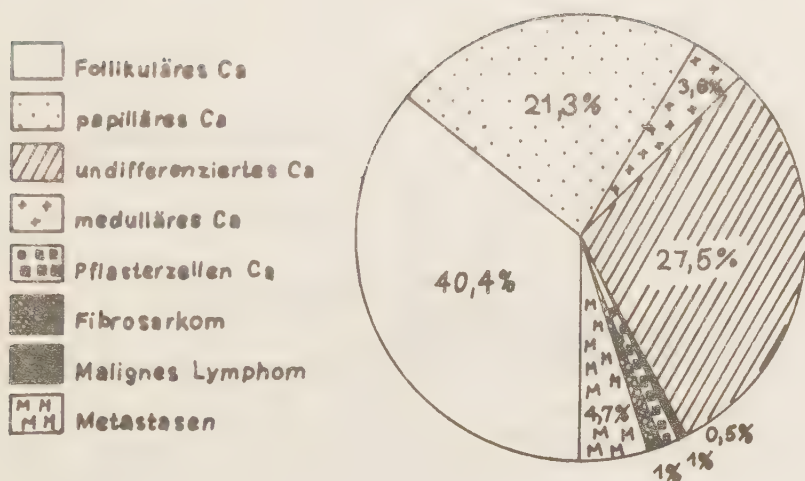


Abb. 12. Histologie der 193 Patienten mit Struma maligna

3.6.1 Geschlecht und Alter

Das Geschlechtsverhältnis Frauen/Männer wies einen abnehmenden Quotienten in der Reihe follikuläres-papilläres-anaplastisches-medulläres Karzinom auf (2,25 - 2,15 - 1,65 - 1,33).

Wie aus Abbildung 13 hervorgeht, trat mit zunehmendem Alter des Patienten immer seltener ein differenzierter Tumor auf. Die Aufschlüsselung der differenzierten Karzinome in Abbildung 14 zeigt, daß vor allem das papilläre Karzinom, das bei den 15-30-Jährigen die häufigste Tumorform überhaupt war, in den höheren Lebensaltern wesentlich seltener anzutreffen ist. Innerhalb der follikulären Malignome fand sich in Abhängigkeit vom Lebensalter eine Verschiebung von den gut zu den gering differenzierten. Dies ist in Abbil-

dung 15 dargestellt.

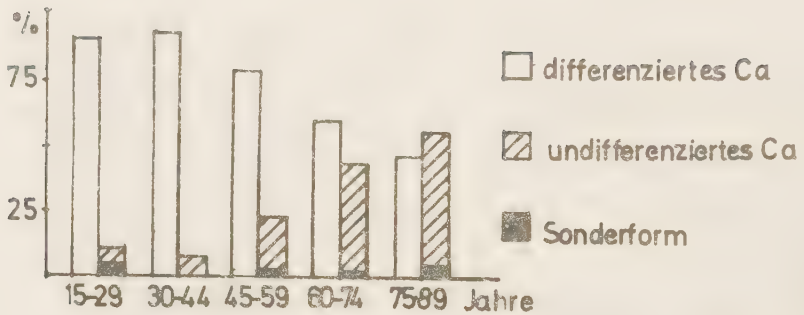


Abb. 13. Häufigkeit der differenzierten und undifferenzierten Carcinome bei den verschiedenen Altersgruppen (in %)

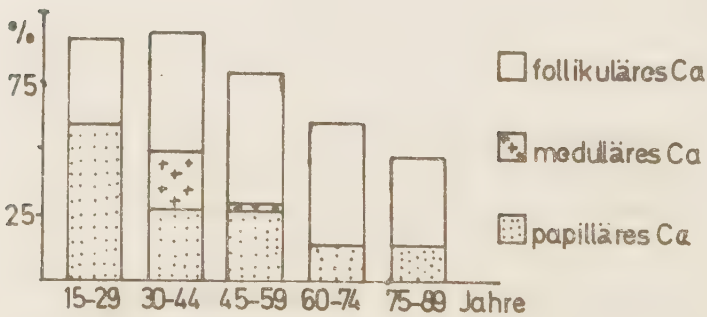


Abb. 14. Aufschlüsselung der differenzierten Carcinome bei den verschiedenen Altersgruppen (siehe Abb. 13) in follikuläres, papilläres und medulläres Carcinom

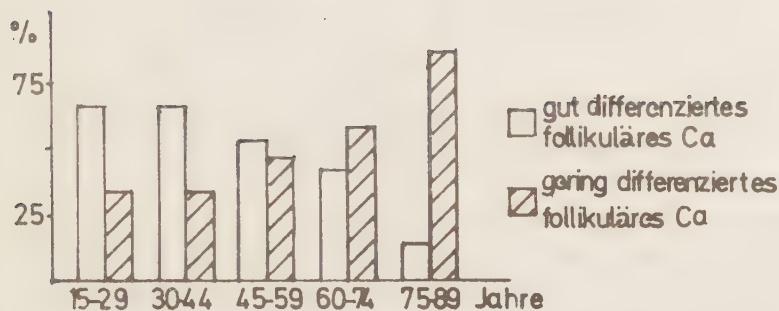


Abb. 15. Aufteilung des follikulären Carcinoms in gut differenzierte und gering differenzierte Formen bei den verschiedenen Altersgruppen

Die Patienten mit follikulärem Karzinom (Abb. 16) wiesen ein Durchschnittsalter von 57,3 Jahren auf, und zwar die Frauen mit 55,3 Jahren 6,4 Jahre weniger als die Männer. Bei beiden Geschlechtern zeigte sich eine Häufung zwischen 50. und 80. Lebensjahr. Nur 6 der 78 Patienten waren jünger als 21 Jahre.

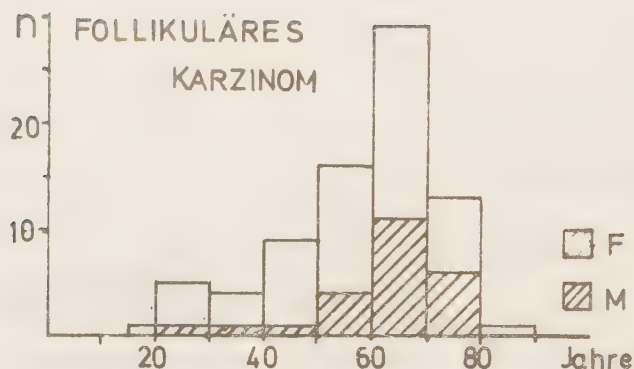


Abb. 16. Alters- und Geschlechtsverteilung beim follikulären Carcinom (n = 78)

Die Patienten mit papillärem Karzinom (Abb. 17) waren im Durchschnitt 47,5 Jahre alt. Die Altersverteilungskurve verläuft auffallend flach. Während bei den Frauen die jüngeren Jahrgänge bevorzugt erkrankten - 82 % der Frauen mit papillärem Karzinom waren unter 60 Jahre, davon 32 % sogar unter 30 Jahre - waren bei den Männern vor allem ältere Jahrgänge betroffen. 69 % der Männer waren älter als 60 Jahre. Dieser Tumortyp lag auch bei unserer jüngsten Patientin (15 J) vor.



Abb. 17. Alters- und Geschlechtsverteilung beim papillären Carcinom (n = 41)

Die Patienten mit medullärem Karzinom (Abb. 18) hatten mit 39,9 Jahren das geringste Durchschnittsalter, wobei zwischen Männern und Frauen nur ein geringer Unterschied vorlag. Die Verteilungskurve zeigt nur eine geringe Streuung: Die Jüngste war 32 Jahre, die Älteste 51 Jahre.

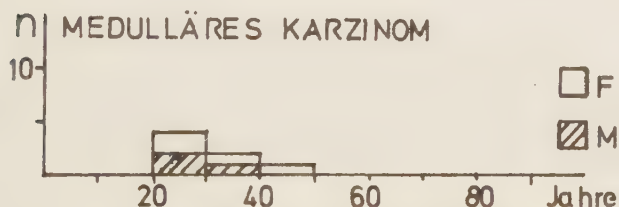


Abb. 18. Alters- und Geschlechtsverteilung beim medullären Carcinom (n = 7)

Die Patienten mit anaplastischem Karzinom (Abb. 19) waren mit einem Durchschnittsalter von 66,3 Jahren am ältesten. Bei diesem histologischen Typ waren die Männer ausnahmsweise einmal mit 64,2 Jahren jünger als die Frauen mit

67,2 Jahren. Das Häufigkeitsmaximum lag zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr. Nur 2 der 53 Patienten waren jünger als 40 Jahre.

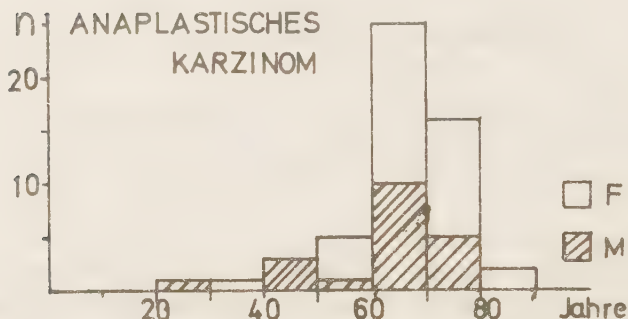


Abb. 19. Alters- und Geschlechtsverteilung beim undifferenzierten Carcinom (n = 53)

Die beiden Patientinnen mit einem Plattenepithelkarzinom waren 58 und 64 Jahre alt, die Patientin mit dem malignen Lymphom 16 Jahre. Die beiden Fibrosarkome fanden sich bei einer 84jährigen Frau und einem 71jährigen Mann.

3.6.2 Familien- und eigene Anamnese

Eine von der Gesamtheit abweichende Histologieverteilung zeigten die Patienten, die entweder familiär mit benignen Strumen belastet (n. = 19) oder selbst wegen einer benignen Struma schon einmal operiert waren. Bei beiden Gruppen war mit 68,4 % bzw. 63 % das follikuläre Karzinom auf Kosten des papillären (10,5 bzw. 17 %) und des undifferenzierten Karzinoms (21 bzw. 8,5 %) vermehrt. Diese Häufung des follikulären Karzinoms bei Patienten mit Strumadisposition

wird an den Patienten, die familiär belastet waren und auch selbst schon eine Strumaoperation hinter sich hatten oder die bereits 2 mal wegen einer benignen Struma voroperiert waren ($n = 7$ bzw. $n = 5$), besonders deutlich: Sie hatten alle ein follikuläres Malignom.

Auch Patienten, die vor oder zur Zeit der Struma maligna-Diagnose hyperthyreot waren ($n = 10$), hatten mit 80 % wesentlich häufiger als der Durchschnitt ein follikuläres Karzinom.

Bei den Patienten, die den Kropf länger als 1 Jahr vor der Struma maligna-Diagnose festgestellt hatten ($n = 77$), zeigte die Häufigkeitsverteilung der histologischen Typen eine deutliche Abhängigkeit von dem Zeitintervall zwischen dem Auftreten des Kropfes und der Struma maligna-Operation (Abbildung 20). In über 15 Jahre lang bekannten Kröpfen ($n = 31$) fand sich in mehr als der Hälfte (54,8 %) ein undifferenziertes Karzinom. Im Gegensatz dazu war diese Tumorform in Kröpfen, die noch keine 15 Jahre lang bekannt waren ($n = 46$), mit 4,3 % nur selten anzutreffen.

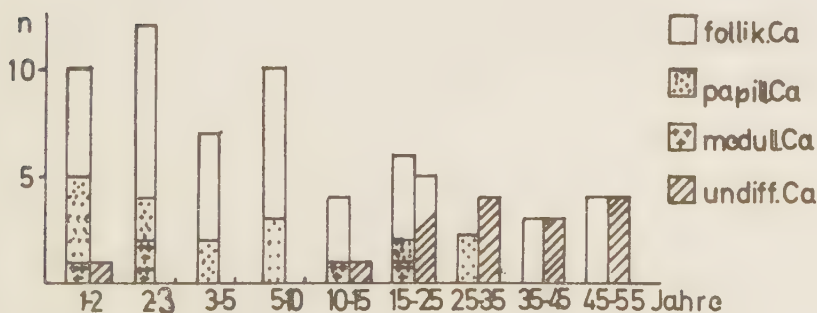


Abb. 20. Häufigkeit der verschiedenen primären Struma maligna-Formen in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen Kropfentstehung und 1. Operation (ab 1 Jahr)

3.6.3 Vergleich 1960 - 1969 und 1970 - 1975

In Tabelle 35 sind die Histologiebefunde von 1960 - 1975 für jedes Jahr getrennt wiedergegeben. Abbildung 19 zeigt eine Aufschlüsselung des Krankenguts der einzelnen Jahre nach differenzierten und undifferenzierten Karzinomen. Wie durch die Abbildung 20 verdeutlicht wird, in der die Patienten von 1960 bis 1969 und die von 1970 bis 1975 jeweils zu einer Gruppe zusammengefaßt sind, traten in den letzten 6 Jahren statistisch signifikant ($p < 0,01$) mehr differenzierte Tumoren als in den 10 Jahren zuvor auf. Auch innerhalb der differenzierten Malignome fand im gleichen Zeitraum eine Verschiebung statt: (Abbildung 21). Waren von 1960 bis 1969 nur 21 % der differenzierten Karzinome vom papillären Typ, so waren es von 1970 bis 1975 37 %. Diese statistisch auffällige Zunahme der papillären Tumoren ($p = 0,017$) läßt sich nicht allein auf den statistisch signifikanten Anstieg der jüngeren Patienten ($p < 0,01$) zurückführen (Abbildung 22), weil von den 33 Patienten mit papillärem Karzinom im Zeitraum von 1970 bis 1975 18 älter als 45 Jahre waren. Da beim medullären Karzinom die Patientenzahl sehr klein war ($n = 7!$), läßt sich aus der Verdoppelung von 3 % auf 6 % der differenzierten Karzinome nichts aussagen.

Tabelle 35. Häufigkeit der einzelnen primären histologischen Struma maligna-Formen in den Jahren 1960-1975, nach Männern und Frauen getrennt (m = ♂, w = ♀)

Jahr	follik.		papill.		medull.		undiff.		Sonderf.	
	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w
1960	1	1		1						
1961							1	2		
1962	1			1				3		
1963	2					1	1	3		
1964	1	2					1	2		
1965	2	4		1				1		
1966	1	7		2			3			
1967		1	1				1	2	2 P	
1968	1	1		2			2	1		
1969	1	2					3	1		
1970	4	3	4	1	1			5		
1971	2	5	1				1	1		
1972	3	4		3	1			3		
1973	3	10	3	4		1		2	1 F	
1974	2	6		8			3	2		
1975		8	4	5	1	2	4	5	1 F/1 L	
	24	54	13	28	3	4	20	33	5	

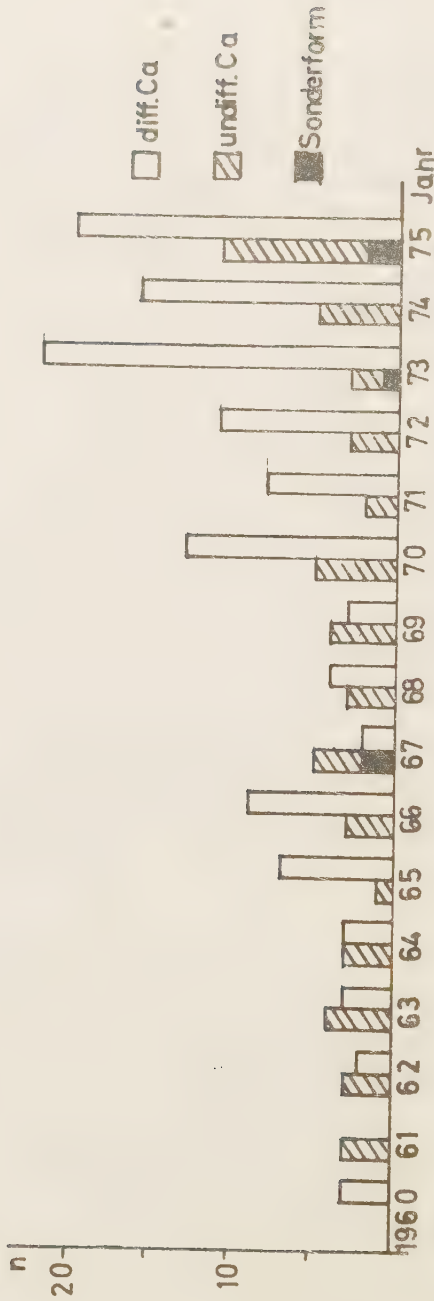


Abb. 21. Patienten mit primärer Struma maligna von 1960-1975 pro Jahr, getrennt nach differenzierten (foll., pap., med.), undifferenzierten und seltenen (Fibrosa., Pflasterzellenc., Mal. Lymphom) Malignomen

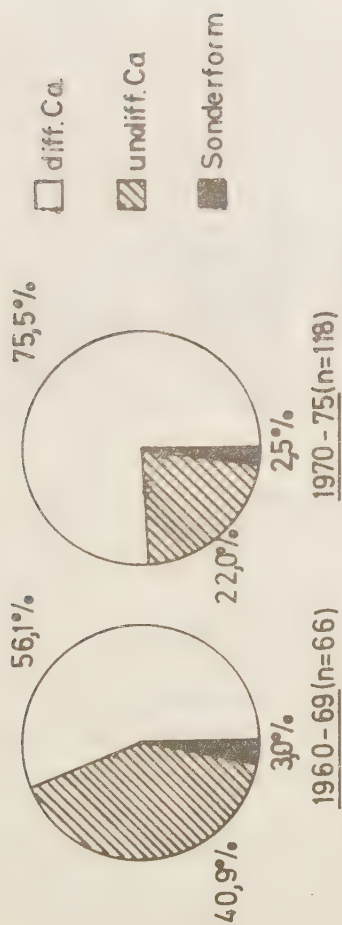


Abb. 22. Änderung der Verteilungsrate zwischen differenzierten und undifferenzierten Formen des Schilddrüsenkarzinoms



Abb. 23. Aufschlüsselung der differenzierten Carcinome von 1960-1969 und 1970-1975 in follik., papill. und medull. Carcinom

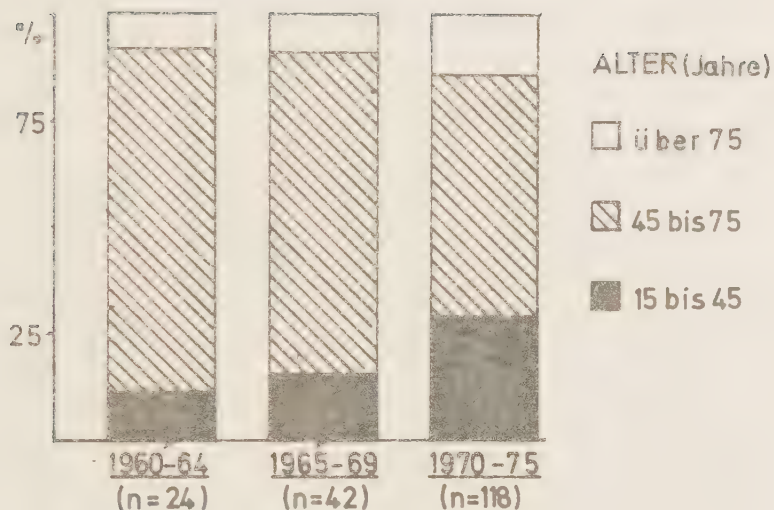


Abb. 24. Altersverteilung der Patienten von 1960 - 1964, 1965 - 1969 und 1970 - 1975

4.6.4 Beziehung zwischen Histologie und Tumorausbreitung

Die Beziehungen zwischen der Histologie und der Ausbreitung der Tumoren zeigen die Tabellen 36 a und b.

Bei den undifferenzierten Karzinomen und bei den Sonderfällen hatte der Tumor in 83 % bzw. in 100 % der Fälle schon die Umgebung der Schilddrüse infiltriert. Die differenzierten Karzinome waren dagegen in 53 %, darunter das gut follikulär differenzierte Karzinom sogar in 73 % der Fälle noch auf die Schilddrüse begrenzt.

Tabelle 36a. TNM-Stadien der verschiedenen histologischen Typen bei primärer Struma maligna

Histologie	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T _x	N ₀	N _{1a}	N _{1b}	N _{2a}	N _{2b}	N ₃	N _x	M ₀	M _{pul}	M _{oss}	M _{cer}	M _{mul}	M _{lym}	M _x
Follik.Ca A (n=37)	n 2 %	3 8	22 60	7 19	2 5	1 3	30 81	1 3	2 5	/	/	/	4 10	29 78	1 3	5 13	/	1 3	1 3	/
Follik.Ca B (n=41)	n 1 %	/	13 32	14 34	10 25	3 7	15 37	5 12	8 19	/	3	4	6	27	10	/	1	1	/	2
Papill.Ca (n=41)	n 2 %	2 5	19 46	8 20	10 24	/	6 15	2 5	23 56	1 2	4 10	4 10	1 2	30 73	6 15	2 5	/	1 2	1 2	/
Medull.Ca (n=7)	n %	/	3 42	2 29	2 29	/	3 42	/	2 29	/	/	2 29	/	7 100	/	/	/	/	/	/
Undiff.Ca (n=53)	n %	/	9 17	11 21	33 62	/	11 21	5 9	11 21	/	4 7	19 36	3 6	36 68	12 23	4 7	/	1 2	/	/
Plattenep.Ca (n=5)	n %	/	/	1 20	4 80	/	/	/	/	/	1 20	4 80	/	5 100	/	/	/	/	/	/

Tabelle 36 b. Häufigkeit der TNM-Stadien I-IV bei den verschiedenen primären Struma maligna-Formen

Histologie		TNM-Stadium					
		I	II	III	IV	X	
follikulär	n	26	8	19	20	5	78
	%	33	10	25	26	6	100
papillär	n	3	16	11	11	-	41
	%	7	39	27	27	-	100
medullär	n	3	-	4	-	-	7
	%	43	-	57	-	-	100
undiff.	n	4	2	29	17	1	53
	%	7	4	55	32	2	100
Sonderformen	n	-	-	5	-	-	5
	%	-	-	100	-	-	100

Regionale Lymphknotenmetastasen fanden sich mit 75 % beim papillären Karzinom weitaus am häufigsten. Aus Tabelle 37 ist zu entnehmen, daß die lymphogene Metastasierung beim papillären Tumortyp vor allem schon in frühen T-Stadien geschieht. In 2 Fällen konnte bei histologisch gesicherten papillären Lymphknotenmetastasen kein Primärherd in der Schilddrüse gefunden werden. Hämatogene Tumorabsiedlungen, meistens in die Lunge, wurden beim papillären Typ in 22 % der Fälle festgestellt.

Das follikuläre Karzinom wies in 22 % Absiedlungen in die regionalen Lymphknoten und in 25 % hämatogene Fernmetastasen auf. Bei getrennter Untersuchung der beiden Untergruppen des follikulären Karzinoms ergibt sich, daß beim gut differenzierten Typ A nur in 5,4 % Lymphknotenmetastasen und in 18,9 % hämatogene Fernmetastasen, bevorzugt in Kno-

chen, vorlagen, während beim gering differenzierten Typ B in 36,6 % Lymphknotenmetastasen und 29,3 % hämatogene Tochtergeschwülste, vor allem in der Lunge, gefunden wurden. In 3 Fällen konnte bei histologisch nachgewiesenen Fernmetastasen eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms mikroskopisch kein Fokus in der Struma festgestellt werden.

Tabelle 37. Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen bei auf die Schilddrüse begrenztem Tumor verschiedener Histologie

Histologie	Patienten mit T ₀₋₂	Lymphknotenmetastasen	
		n	%
follik. Typ A	27	1	3,7
follik. Typ B	14	4	28,6
papillär	23	16	70,0
medullär	3	0	0,0
undiff.	9	0	0,0

3.7 Nachsorge

3.7.1 Fortsetzung der Tumorthherapie

Bei 119 Patienten mit primärer Struma maligna wurde nach der Operation die Tumorthherapie fortgesetzt: 26 mal erfolgte eine Nachbehandlung mit J¹³¹, 37 mal mit J¹³¹ und Co⁶⁰ und 56 mal mit Co⁶⁰. Bezüglich der Häufigkeit und Art der angewandten Nachsorgemaßnahmen ergab sich kein Unterschied zwischen weiblichen und männlichen Patienten.

A. Vergleich der Nachsorge von 1960-64, 1965-69, 1970-75

Wie aus Abbildung 23 hervorgeht, nahm die Anwendung von J¹³¹ in der Kombination mit einer externen Bestrahlung in

den letzten 10 Jahren überproportional zu.

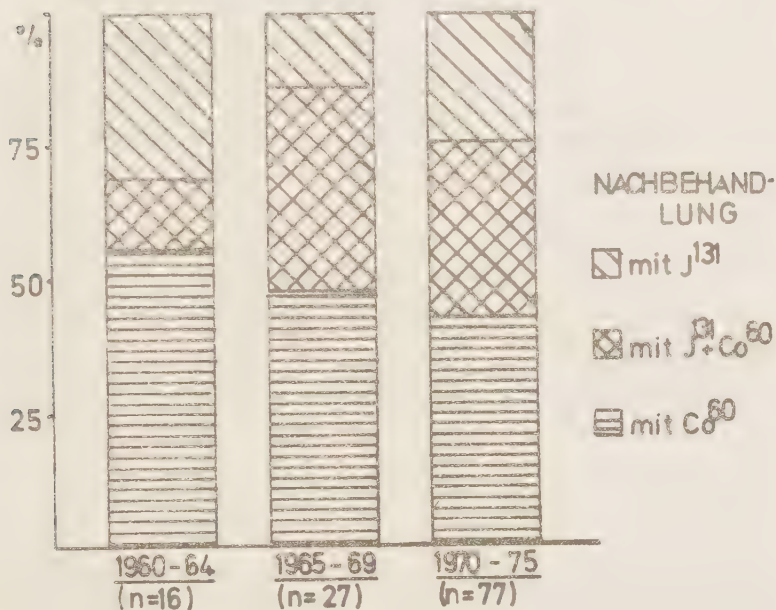


Abb. 25. Häufigkeit der Nachbehandlung mit J^{131} , $J^{131} + Co^{60}$ und Co^{60} in den Jahren 1960-64, 1965-69 und 1970-75 (in Prozent der nachbehandelten Patienten)

B. Vorausgegangene Operation, T-Stadium und Histologie

Die Patienten, bei denen der Operateur den Tumor radikal entfernen konnte, wurden etwa gleich häufig mit J^{131} , Co^{60} und beidem nachbehandelt (32,9 % - 35,6 % - 31,5 %). Bei den nur noch palliativ operablen Patienten verzichtete man bei der Nachsorge praktisch nie auf eine externe Behandlung. (2 dieser Patienten verstarben jedoch nach der J^{131} -Gabe, bevor eine Radiatio angeschlossen werden konnte.)

Tabelle 38 zeigt die Beziehung zwischen der Art der Nachbehandlung und dem Stadium der lokalen Tumorausbreitung. Während sich die postoperative Therapie bei den auf die Schilddrüse begrenzten Stadien in 37 % auf eine J^{131} -Gabe beschränkte, wurde im Stadium T_3 in 84 % und im Stadium T_4 in 94,4 % bez. 100 % (siehe oben) eine externe Bestrahlung durchgeführt.

Tabelle 38. Postoperative Nachbehandlung der SM-Patienten bei den lokalen Tumorstadien T_{0-4}

Nachbehandlung	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4	T_x
nur J^{131}	2	2	15	5	2	/
nur Co^{60}	/	/	16	16	23	1
$J^{131} + Co^{60}$	/	/	16	10	11	—

In Tabelle 39 ist dargestellt, wie häufig die 3 verschiedenen Nachsorgeverfahren bei den einzelnen Histologieformen angewandt wurden. J^{131} setzte man bei den undifferenzierten Karzinomen nur in Verbindung mit einer externen Bestrahlung ein. Bei den differenzierten Tumortypen wurde J^{131} dagegen wesentlich öfters verwendet.

Tabelle 39. Postoperative Nachbehandlung der SM-Patienten in Abhängigkeit der Histologie des Primärtumors

Nachbehandlung	follik. papillär	undiff. medullär	sonst.
nur J^{131}	14	9	2
nur Co^{60}	22	12	18
$J^{131} + Co^{60}$	13	12	10

C. zeitlicher Abstand zur Operation und Dosis der J^{131} - bez. Co^{60} -Therapie

Die J^{131} -Therapie und die externe Bestrahlung mit Co^{60} wurden bei den meisten Patienten in den ersten 4 bis 8 Wochen nach der Operation in Angriff genommen (Abb. 24). Bei den Patienten, die mit beidem nachbehandelt wurden, begann man die Bestrahlungsserie 11 mal 1 bis 4 Wochen vor, 3 mal gleichzeitig und 15 mal 1 bis 2 Wochen nach der J^{131} -Gabe. Die J^{131} -Dosis betrug in 2/3 der Fälle 100-200 uCi (Abb. 24). Bei der externen Bestrahlung lag die Strahlendosis im Struma-T-Feld in 85,5 % zwischen 4500 und 6000 rad. In 17 Fällen, davon nur 2 mal bei einer mit J^{131} kombinierten Therapie, bestrahlte man darüberhinaus die lateralen Halsfelder mit je 1000 rad.

3.7.2 Hormontherapie

Bei der Nachuntersuchung berichteten 89 Patienten über die regelmäßige Einnahme von Schilddrüsenhormonen. Davon verwendeten 84,3 % synthetisches Trijodthyronin in einer Dosierung zwischen 20 und 100 μ . Nur 5 Patienten nahmen ein Kombinationspräparat, nur 9 reines Thyroxin ein.

3.7.3 Tetanieprophylaxe

Als Tetanieprophylaxe erhielten 3 Patienten AT 10, 2 Kalzium und 1er Aludrox regelmäßig.

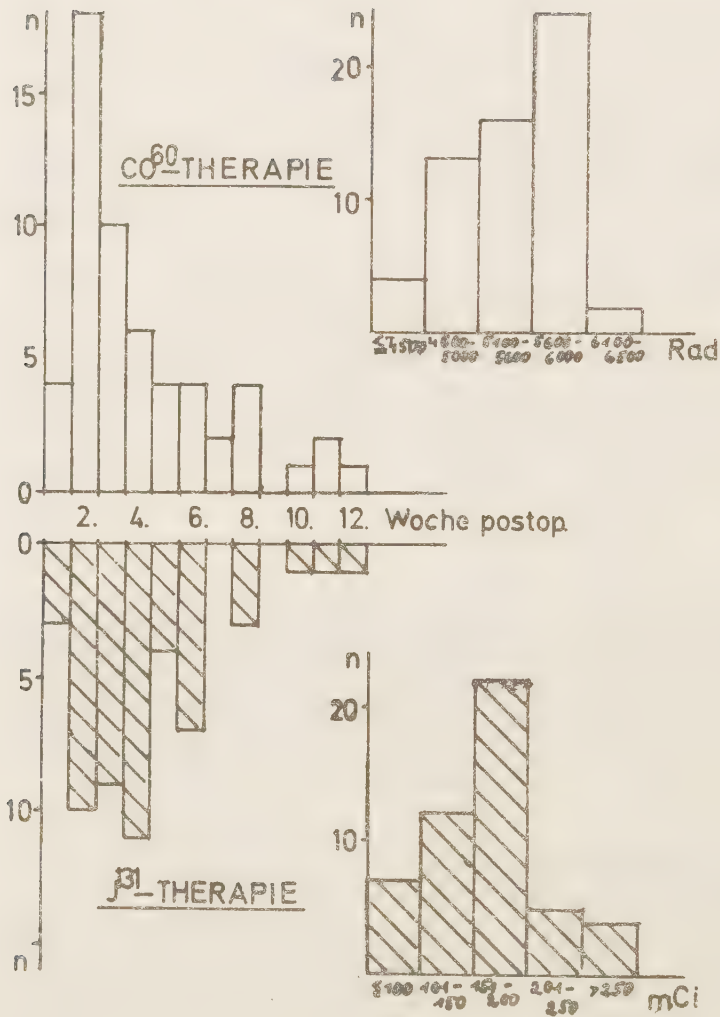


Abb. 26. Zeitlicher Abstand zur Operation und Dosis der Nachbehandlung mit Co^{60} und J^{131}

3.8 Rezidive

Von unseren Patienten mit primärer Struma maligna bekamen nach ihrer ersten Struma maligna-Operation 37 ein Lokal- und 21 ein Lymphknotenrezidiv. In 24 Fällen wurden postoperativ bei bis dahin metastasenerfreien Patienten hämatogene Tochtergeschwülste mit bevorzugtem Sitz in der Lunge (16 mal) und im Knochen (6 mal) festgestellt.

3.8.1 Geschlechtsverteilung

Von den lokal und in den Lymphknoten rezidivierenden Tumoren waren entsprechend der allgemeinen Geschlechtsverteilung bei den Schilddrüsentumoren mit 24 zu 13 bzw. 13 zu 7 Frauen zweimal so häufig betroffen wie Männer. Mit je 12 Fällen bei beiden Geschlechtern kam es jedoch bei den Männern verhältnismäßig doppelt so oft zu einer hämatogenen Tumorabsiedlung nach der Operation.

3.8.2 Latenzzeit

Die Latenzzeit von der Operation bis zum erneuten Auftreten des Tumors war bei den Lymphknotenrezidiven am kürzesten (Tabelle 36): Während hier maximal 2 1/2 Jahre bis zur Feststellung vergingen, trat 1 Fernmetastase erst 7 Jahre und 1 lokales Rezidiv erst 13 Jahre nach der Operation auf.

Tabelle 40. Zeit zwischen der Operation und dem Auftreten von Lokal-, Lymphknotenrezidiven und Fernmetastasen

Art des Rezidivs	1-6 Mon.		7-12 Mon.		1-5 Ja.		5-10 Ja.		10 Ja.	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Lokal- rezidiv (1 X?)	16	43	8	21	10	27	1	3	1	3
Lymph- knoten- rez.	12	57	5	24	4	19	/	/	/	/
Fern- meta- stasen	11	46	5	21	7	29	1	4		

3.8.3 Vorausgehende Operation

In Tabelle 41 ist dargestellt, wie häufig nach den einzelnen Operationsverfahren Lokalrezidive, Lymphknotenrezidive und Fernmetastasen auftraten. Dabei wurde zwischen den Patienten, bei denen der Operateur den lokalen Tumor restlos entfernen konnte, und den nur palliativ Operierten unterschieden. In der letzten Gruppe schnitt die subtotale beidseitige Strumaresektion bei allerdings sehr kleinen Vergleichszahlen am besten ab. Bei den Patienten, bei denen der Tumor noch beherrschbar war, traten nach diesem Operationsverfahren bei etwa gleicher Lokal- und geringerer Lymphknotenrezidivrate fast doppelt so viele Fernmetastasen auf wie nach einer totalen Strumektomie. Die Durchführung einer neck. diss. bei einer totalen Strumektomie verringerte die Lokal-, aber nicht die Lymphknotenrezidivrate

Tabelle 41. Erneutes Tumorstadium in Abhängigkeit vom angewandten Operationsverfahren
I. Radikale Tumorentfernung

	eins. subtot. Resektion			eins. Lob- ektomie			bds. subtot. Resektion			Lobekt./ subtot. Resek.			bds. Lob- ektomie			unbekannt		
	n	%	n	n	%	n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	n	%	n
Lokalrezidiv	1	11,1		5	26,3		2	15,4	2	20,0		8	14,3		5			
Lymphknotenrez.	2	22,2		5	26,3		/	/	1	10,0		6	10,7					
Fernmetastase	/	/		4	21,0		3	23,1	2	20,0		7	12,5					
	9	100,0		19	100,0		13	100,0	10	100,0		56	100,0					

II. Palliative Tumorentfernung

	eins. subtot. Resektion			eins. Lob- ektomie			bds. subtot. Resektion			Lobekt./ subtot. Resek.			bds. Lob- ektomie			Tumor- reduktion		
	n	%	n	n	%	n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	n	%	n
Lokalrezidiv	1	50,0		1	11,1		/	/	5	55,6		3	12,0		4	18,2		
Lymphknotenrez.	/	/		/	/		/	/	2	22,2		4	16,0		1	4,5		
Fernmetastase	1	50,0		2	22,2		/	/	2	22,2		1	4,0		2	9,1		
	2	100,0		9	100,0		5	100,0	9	100,0		25	100,0		22	100,0		

oder die Fernmetastasenhäufigkeit. Die entsprechenden Zahlen sind in der Tabelle 42 aufgeführt.

Tabelle 42. Erneutes Tumoraufreten nach radikaler totaler Strumektomie ohne und mit neck. diss.

Art des Rezidivs	mit neck. diss.		ohne neck. diss.	
	n	%	n	%
Lokalrezidiv	2	10	6	17,6
Lymphknotenrez.	3	13	3	8,8
Fernmetastasen	3	13	4	11,8
	22	100	34	100

3.8.4 Vorausgehende postop. Nachsorge

Wie aus Tabelle 43 ersichtlich ist, stellten sich bei den nur mit J^{131} nachbehandelten Patienten mehr Lokalrezidive, Fernmetastasen und vor allem Lymphknotenrezidive ein als bei den mit J^{131} und Co^{60} therapierten. Die nur extern Bestrahlten bekamen am seltensten Fernmetastasen.

Tabelle 43. Erneutes Tumoraufreten nach den Nachbehandlungen mit J^{131} , Co^{60} und beidem

Art des Rezidivs	J^{131}		$Co^{60} + J^{131}$		Co^{60}	
	n	%	n	%	n	%
Lokalrezidiv	4	15	3	11,5	3	11,5
Lymphknotenrez.	7	19	2	5,4	7	19
Fernmetastasen	12	21,4	9	16	5	8,9
	26	100	37	100	56	100

5.3.5 Lokales Tumorstadium bei der vorausgehenden Operation

Die meisten postoperativen Rezidive und Metastasen waren zu beobachten, wenn der Primärtumor bei der vorausgegangenen Operation bereits die Umgebung, aber noch keine lebenswichtigen Organe infiltriert hatte (Tabelle 44). Während die Lokalrezidivquote nach dem Primärtumorstadium T_3 fast 10 mal so hoch war als nach dem Stadium T_2 , traten lymphogen und hämatogen entstandene Tochtergeschwülste nach dem Stadium T_3 nur 1,5 mal so oft auf wie nach dem Stadium T_2 .

Tabelle 44. Erneutes Tumorauftreten bei den lokalen Tumorstadien T_{1-4}

Art des Rezidivs	T_0		T_1		T_2		T_3		T_4		T_X	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Lokalre-												
zidiv	1	20	/	/	3	5	17	40	12	20	4	100
Lymph-												
knoten-												
rez.	2	40	/	/	6	9	7	16	6	10	/	/
Fern-												
meta-												
stasen	/	/	/	/	9	14	9	21	6	10	/	/
	5	100	5	100	66	100	43	100	61	100	4	100

3.8.6 Histologie des Primärtumors

Wenn ein follikulär differenzierter Primärtumor vorlag, traten bei jedem 5. Patienten ein erneutes Tumorwachstum, bei jedem 10. hämatogen und bei jedem 25. lymphogen entstandene Filiae auf. 25 % der Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom bekamen ein Lymphknotenrezidiv und 10 % ein Lokalrezidiv oder eine Fernmetastase. Bei der Gruppe mit undifferenzierten Karzinomen wurden in 22,6 % Lokalrezidive, in 14,3 % Fernmetastasen und in 11,3 % Lymphknotenrezidive beobachtet. Von den 7 Patienten mit medullärem Karzinom kam es bei 3 postoperativ wieder zu einer lokalen Geschwulst und bei je 1 zu einer lymphogenen oder hämatogenen Metastase (Tabelle 45).

Tabelle 45. Erneutes Tumorauftreten in Abhängigkeit von der Histologie des Primärtumors

Art des Rezidivs	foll.		papillär		undiff.		medullär		sonst.	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Lokal- rezidiv	17	22	4	10	12	23	3	43	1	20
Lymphkno- tenrez.	3	4	11	27	6	11	1	14	/	/
Fernmeta- stasen	8	10	4	10	11	20	1	14	/	/
	78	100	41	100	53	100	7	100	5	100

3.8.7 Therapie

Von den Lokalrezidiven wurden 24 operativ angegangen, 4 einer Radio-Jod-Therapie unterzogen und ebenfalls 4 mit Co^{60} bestrahlt.

9 Lymphknotenrezidive wurden operativ entfernt, eines wurde mit J^{131} und Co^{60} behandelt und bei je 2 wurde nur J^{131} bzw. Co^{60} angewandt.

Die Fernmetastasen versuchte man 3 mal mit Radio-Jod, 5 mal mit Co^{60} und 7 mal mit beidem zu zerstrahlen.

Das Vorgehen in den restlichen Fällen mit Tumorrezidiven ist unbekannt.

3.9 Prognose

Bei der Erstellung der 1/5/10-Jahresüberlebensraten wurden alle Patienten, die vor 1975/1971/1966 zum 1. mal wegen einer Struma maligna behandelt wurden, berücksichtigt.

3.9.1 Geschlecht und Alter

Wie Abbildung 27 zeigt, hatte das weibliche Geschlecht sowohl bei Vorliegen eines differenzierten Karzinomtyps als auch bei Vorliegen eines undifferenzierten Karzinoms eine bessere Prognose als das männliche.

Aus Abbildung 28 geht hervor, daß die Prognose eines Struma maligna-Patienten altersbereinigt umso günstiger ist, je jünger er ist.

3.8.6 Histologie des Primärtumors

Wenn ein follikulär differenzierter Primärtumor vorlag, traten bei jedem 5. Patienten ein erneutes Tumorwachstum, bei jedem 10. hämatogen und bei jedem 25. lymphogen entstandene Filiae auf. 25 % der Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom bekamen ein Lymphknotenrezidiv und 10 % ein Lokalrezidiv oder eine Fernmetastase. Bei der Gruppe mit undifferenzierten Karzinomen wurden in 22,6 % Lokalrezidive, in 14,3 % Fernmetastasen und in 11,3 % Lymphknotenrezidive beobachtet. Von den 7 Patienten mit medullärem Karzinom kam es bei 3 postoperativ wieder zu einer lokalen Geschwulst und bei je 1 zu einer lymphogenen oder hämatogenen Metastase (Tabelle 45).

Tabelle 45. Erneutes Tumoraufreten in Abhängigkeit von der Histologie des Primärtumors

Art des Rezidivs	foll.		papillär		undiff.		medullär		sonst.	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Lokal- rezidiv	17	22	4	10	12	23	3	43	1	20
Lymphkno- tenrez.	3	4	11	27	6	11	1	14	/	/
Fernmeta- stasen	8	10	4	10	11	20	1	14	/	/
	78	100	41	100	53	100	7	100	5	100

3.8.7 Therapie

Von den Lokalrezidiven wurden 24 operativ angegangen, 4 einer Radio-Jod-Therapie unterzogen und ebenfalls 4 mit Co^{60} bestrahlt.

9 Lymphknotenrezidive wurden operativ entfernt, eines wurde mit J^{131} und Co^{60} behandelt und bei je 2 wurde nur J^{131} bzw. Co^{60} angewandt.

Die Fernmetastasen versuchte man 3 mal mit Radio-Jod, 5 mal mit Co^{60} und 7 mal mit beidem zu zerstrahlen.

Das Vorgehen in den restlichen Fällen mit Tumorrezidiven ist unbekannt.

3.9 Prognose

Bei der Erstellung der 1/5/10-Jahresüberlebensraten wurden alle Patienten, die vor 1975/1971/1966 zum 1. mal wegen einer Struma maligna behandelt wurden, berücksichtigt.

3.9.1 Geschlecht und Alter

Wie Abbildung 27 zeigt, hatte das weibliche Geschlecht sowohl bei Vorliegen eines differenzierten Karzinomtyps als auch bei Vorliegen eines undifferenzierten Karzinoms eine bessere Prognose als das männliche.

Aus Abbildung 28 geht hervor, daß die Prognose eines Struma maligna-Patienten altersbereinigt umso günstiger ist, je jünger er ist.



Abb. 27. 5 Jahres-Überlebensrate und Geschlecht

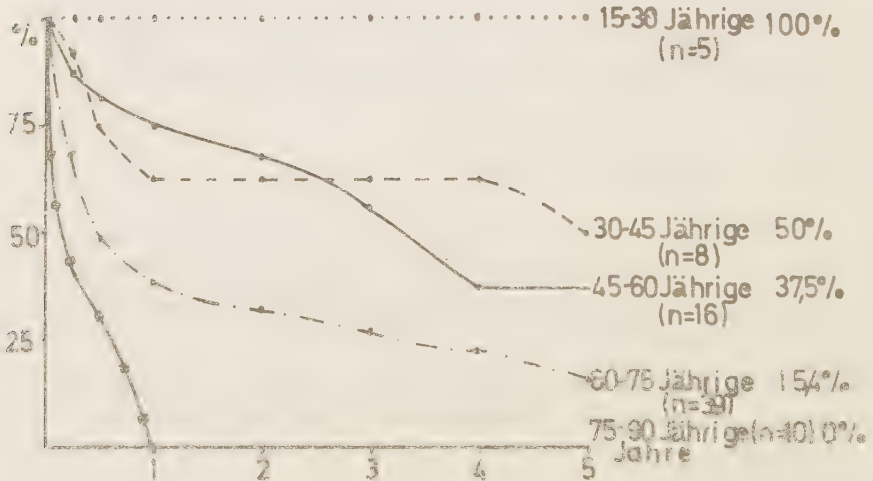


Abb. 28. 5 Jahres-Überlebensrate und Alter

5.9.2 Operation

In Abbildung 29 sind die 5-Jahresüberlebenskurven der radikal operierten Patienten, bei denen der Primärtumor im Ganzen entfernt werden konnte, und der palliativ operierten Patienten, bei denen Teile des Tumors zurückgelassen werden mußten, einander gegenübergestellt. Eine Aufschlüsselung der beiden Gruppen nach differenziertem (hier nur follikulär und papillär) und undifferenziertem Karzinom in Abbildung 30 ergibt, daß zwar die radikal Operierten sowohl beim differenziertem als auch beim undifferenziertem Karzinom mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 48 % und 16,6 % eine wesentlich bessere Prognose haben als die palliativ Operierten mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 27,3 % und 3,6 %, daß aber die radikal Operierten mit undifferenziertem Karzinom im Durchschnitt früher sterben als die nur palliativ Operierten mit differenzierten Karzinomen.

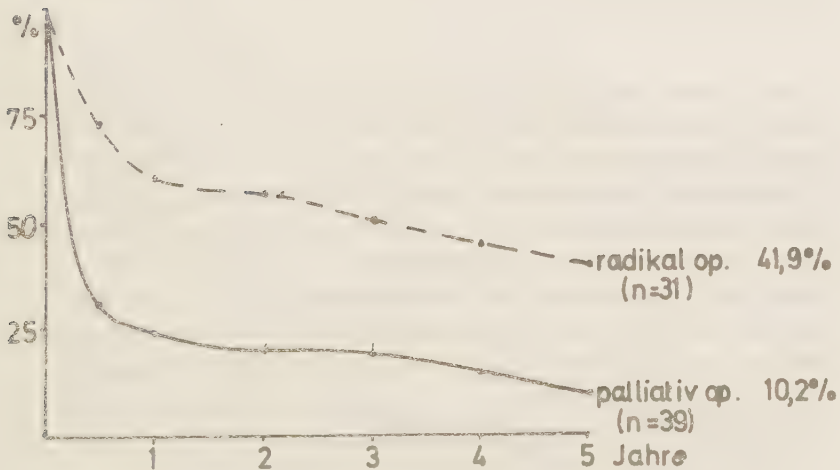


Abb. 29. 5-Jahres-Überlebensrate der radikal und der palliativ operierten Patienten

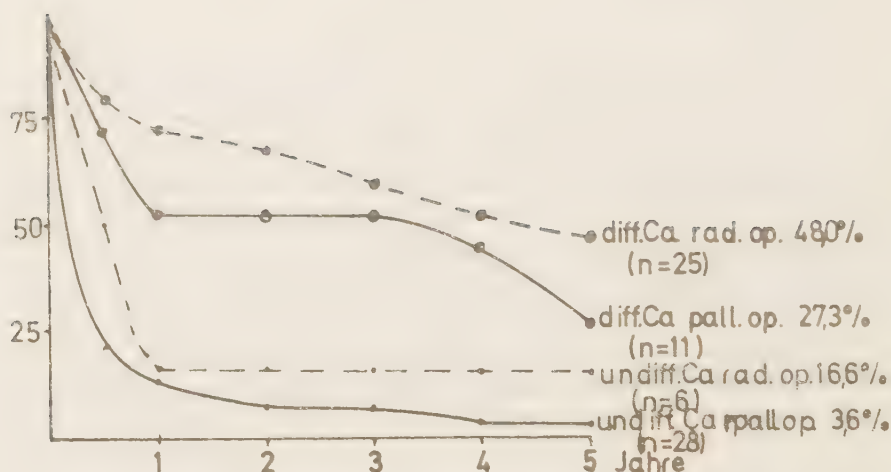


Abb. 30. 5-Jahres-Überlebensrate der radikal und der palliativ operierten Patienten, nach differenziertem und undifferenziertem Carcinom getrennt

Eine Verbesserung der Prognose durch die totale Entfernung allen Schilddrüsengewebes gegenüber subtotaler Schilddrüsenresektion konnte, wie der Vergleich in Abbildung 31 zeigt, nicht festgestellt werden. Rezidiveingriffe dagegen führten bei differenzierten Tumorformen zu einer eindeutigen Steigerung der Überlebenschancen: So lebten 5 Jahre nach der 1. Struma maligna-Operation mit 72,7 % von den Patienten mit operativ angegangenen Rezidiven noch genau doppelt so viele wie mit 36,4 % von den Patienten ohne Rezidivoperationen. Statistisch gesehen, ist diese Aussage mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 7,0 % ($p = 0,07$) belastet. (Siehe auch Abschnitt 3,10 auf Seite)

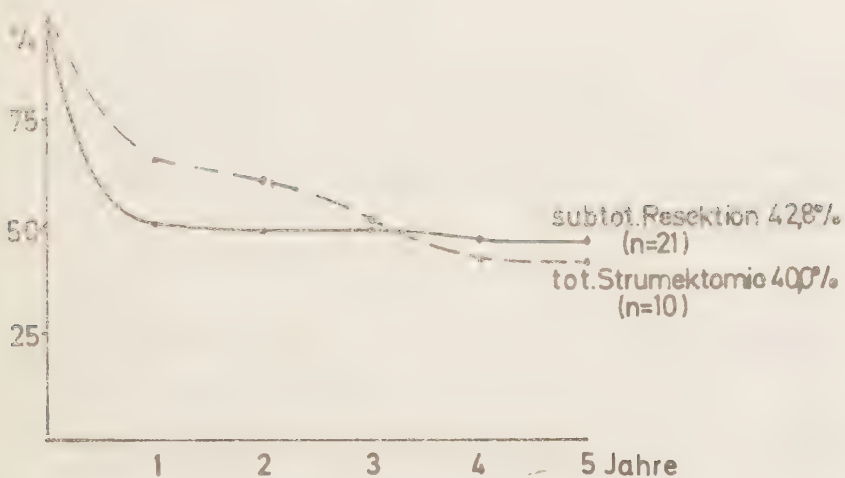


Abb. 31. 5-Jahres-Überlebensrate nach subtotaler Strumaresektion und nach totaler Strumektomie

3.9.3 TNM-Stadium

In Abbildung 32 sind die 5-Jahresüberlebenskurven der 4 TNM-Stadien dargestellt. Zu der Tatsache, daß alle Patienten mit dem TNM-Stadium II überlebten-im Gegensatz zu den Patienten mit dem Stadium I-ist zu erwähnen, daß alle 5 Patienten mit dem Stadium II an einem papillären Schilddrüsenkarzinom erkrankt waren, bei dem bekanntlich frühzeitig in toto entfernbare Lymphknotenmetastasen gefunden werden.

Die Prognose in Abhängigkeit von der lokalen Tumorausbreitung wird in Abbildung 33 wiedergegeben. In Abbildung 34 und 35 sind die 5-Jahresüberlebensraten bei Fehlen von Lymphknoten- bez. hämatogenen Fernmetastasen den 5-Jahres-

überlebensraten bei gesicherten Lymphknoten- bez. hämatogenen Fernmetastasen gegenübergestellt. Aus Abbildung 32 geht hervor, daß auch die Art der hämatogenen Fernmetastasen die Prognose beeinflusst: Patienten mit ossären Tochtergeschwülsten lebten im Durchschnitt länger als die mit pulmonalen.

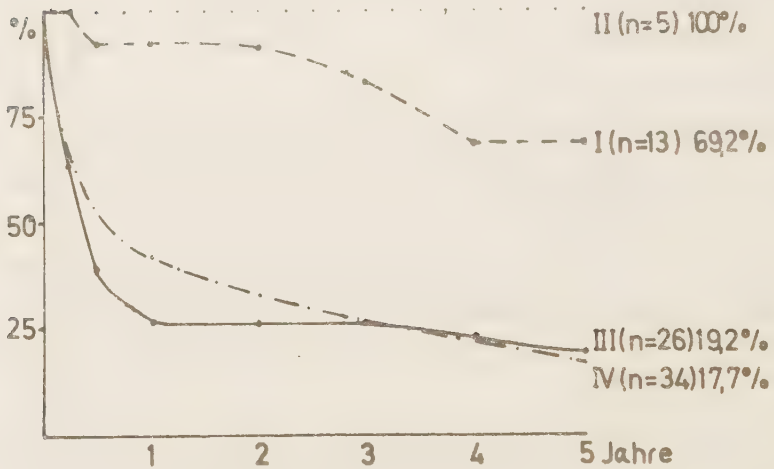


Abb. 32. 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit vom TNM-Stadium

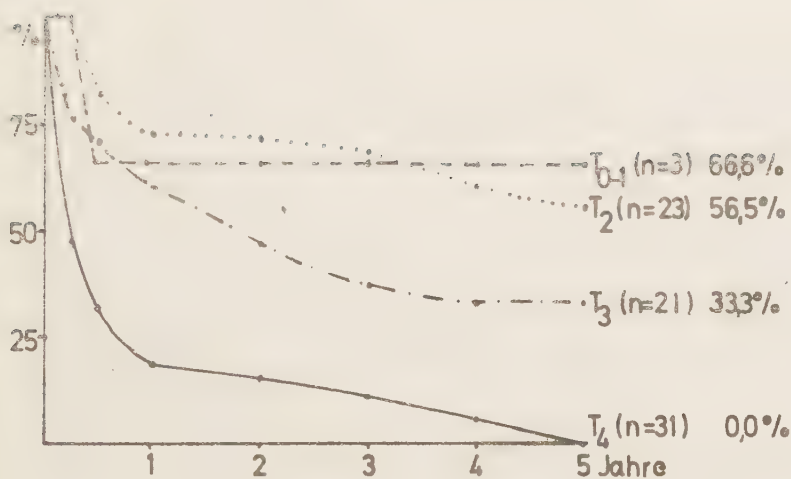


Abb. 33. 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit vom T-Stadium

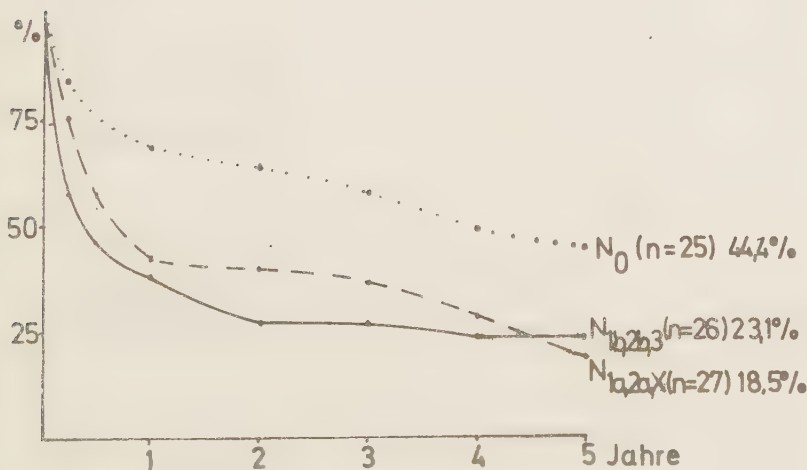


Abb. 34. 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit vom N-Stadium (N₀ keine, N_{1b}, 2b, 3 sichere, N_{1a}, 2a, x fragliche Lkn.)

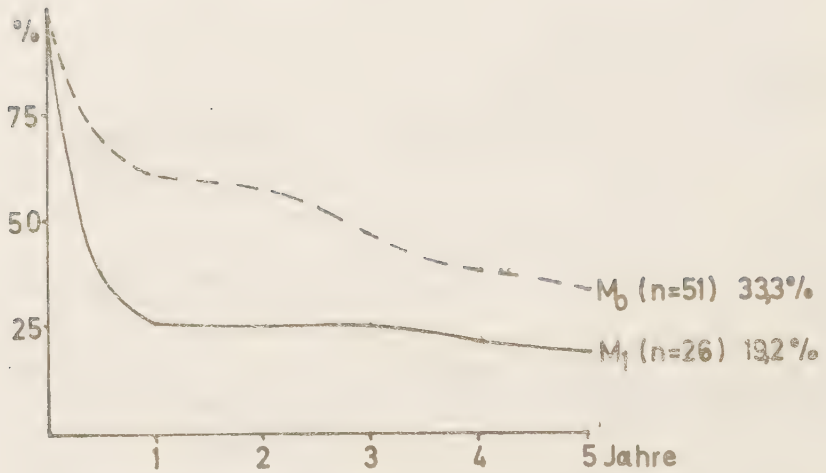


Abb. 35. 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit vom M-Stadium

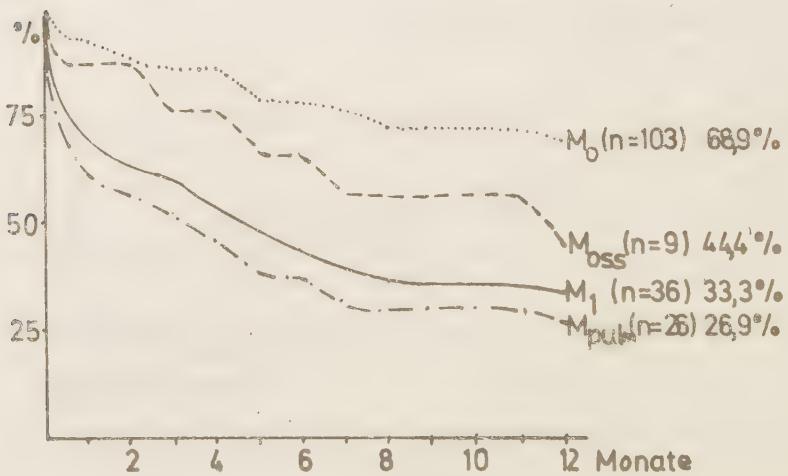


Abb. 36. 1-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit vom M-Stadium, nach Lungen- und Knochenmetastasen getrennt

9.4 Histologie

Wie aus Abbildung 37 zu ersehen ist, hatten in unserem Krankengut die Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom die besten Überlebenschancen. Beim follikulären Karzinom, das insgesamt die zweitbeste Prognose hatte, schnitt erwartungsgemäß der gut differenzierte Typ wesentlich besser ab als der gering differenzierte Typ. Von den 3 Patienten, die vor 1971 an einem medullären Karzinom operiert wurden, verstarben zwei 6 Monate bzw. 4 1/2 Jahre nach dem Eingriff, der Dritte lebt jetzt bereits länger als 16 Jahre seit der 1. Struma maligna-Operation. Mit großem Abstand zu den differenzierten Karzinomformen und zum medullären Karzinom weist das undifferenzierte Karzinom die schlechteste Prognose auf: Von den 29 Patienten, die vor 1971 wegen eines anaplastischen Karzinoms behandelt wurden, überlebten nur 2 den Zeitraum von 5 Jahren. Die beiden Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom erlagen dem Tumor bereits nach 6 bzw. 18 Monaten. Abbildung 38 gibt die 10-Jahresüberlebenskurven der Patienten nach differenzierten und undifferenzierten Karzinomen getrennt wieder.

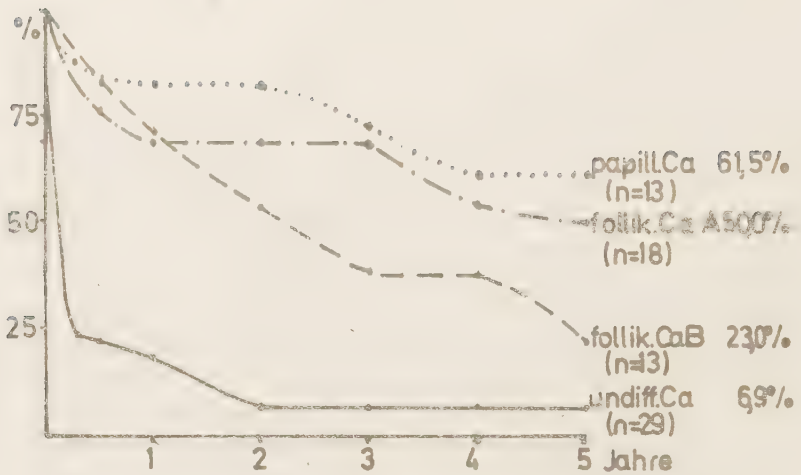


Abb. 37. 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von der Histologie (A = gut diff. Form, B = gering diff. Form)

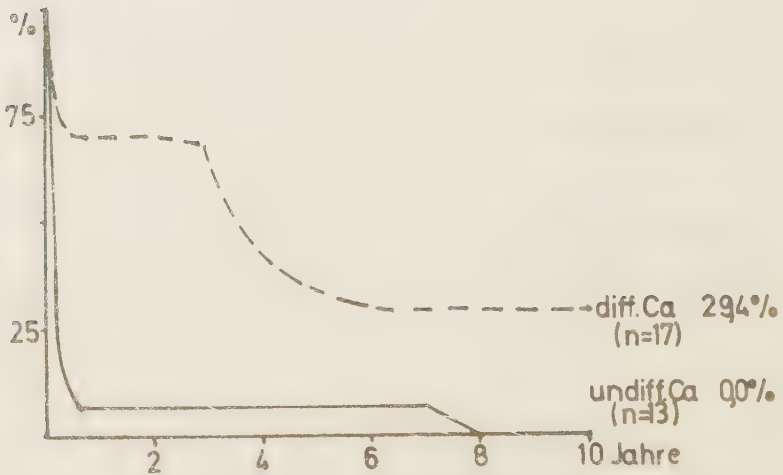


Abb. 38. 10-Jahres-Überlebensrate der differenzierten (foll., pap., med.) und undifferenzierten Carcinome

3.9.5 TNM-Stadium und Histologie

In den Abbildungen 39, 40 und 42 sind die 5-Jahresüberlebenskurven der Patienten mit follikulärem, papillärem und undifferenziertem Schilddrüsenkarzinom bei Vorliegen der TNM-Stadien I + I, III und IV dargestellt. Dabei wurden die TNM-Stadien I und II, die sich durch das Fehlen oder Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen unterscheiden, wegen der geringen Patientenzahl, die keinen Vergleich zulassen würde, zusammengefaßt. In Abbildung 40 schneiden beim papillären Karzinom die Patienten mit dem TNM-Stadium IV sogar besser ab als die mit dem Stadium III.

Die Überlebenschancen von Patienten mit undifferenziertem Karzinom (Abb. 41), das fast nur in fortgeschrittenem Stadium zur Behandlung kam, sind mit oder ohne Fernmetastasen gleich gering.

Die Abbildungen 42, 43 und 44 zeigen die 5-Jahresüberlebenskurven der Patienten mit den lokalen Tumorausbreitungsstadien T_{0-2} , T_3 und T_4 bei den wichtigsten Struma maligna-Formen. Daraus kann man ersehen, daß sogar die Patienten, bei denen der Tumor noch auf die Schilddrüse begrenzt und an sich radikal entfernbar war, nur dann gute Überlebenschancen hatten, wenn es sich um ein papilläres oder gut follikulär differenziertes Karzinom handelte. Von den Patienten, die an einem gering follikulär differenzierten oder undifferenzierten Karzinom erkrankten, überlebten selbst bei diesem frühen Stadium der Tumorausbreitung (T_{0-2}) nur in 28 % bzw. 25 % den Zeitraum von 5 Jahren. Wenn der Tumor in lebenswichtige Organstrukturen eingebrochen war (Abbildung 44), überlebte unabhängig von der Histologie kein Patient die Operation um 5 Jahre. Bei diesem Tumorstadium verstarben ausnahmsweise die Patienten mit papillärem Karzinom früher als die Patienten mit gut

follikulär differenziertem Karzinom.

Aus Abbildung 45 geht hervor, daß Patienten mit Lymphknotenmetastasen nur bei einem papillären Karzinom gute Heilungschancen hatten. Während von diesen nach 5 Jahren noch mehr als 50 % lebten, starben sogar die Patienten mit gut follikulär differenziertem Karzinom bei Lymphknotenmetastasen spätestens nach 4 1/2 Jahren.

In Abbildung 46 sind die 5-Jahresüberlebenskurven der Patienten mit Fernmetastasen wiedergegeben. Von den Patienten mit einer Fernmetastase eines undifferenzierten Karzinoms überlebte keiner die Operation um mehr als 9 Monate. Wie Abbildung 47 zeigt, ist die Prognose besonders bei undifferenzierten Lungenmetastasen absolut infaust. Im Gegensatz dazu lebten Patienten mit differenzierten Karzinomformen, selbst bei Lungenmetastasen, unter Umständen 10 Jahre und länger.

Kasuistik: Pat. P.M., weibl., 5.11.37

1961 beids. Knotenentfernung aus der Struma

Hist.: metast, Kolloidstruma

1962 Lymphknotenentfernung am Hals

Hist.: mal. papil. Adenom

erstmalig röntg. Nachweis von Lungenmetastasen, die J¹³¹ speichern

1965 Lobektomie + Nec. diss./subtot. Resektion

Hist.: papil. Adenom, mal.

postop. 300 m Ci J¹³¹ unter TSH-Gabe

1966 weder röntg. noch szintigraphisch nachweisbar Lungenmetastasen

1975 oB, kein Hinweis für Rezidiv oder Metastasen

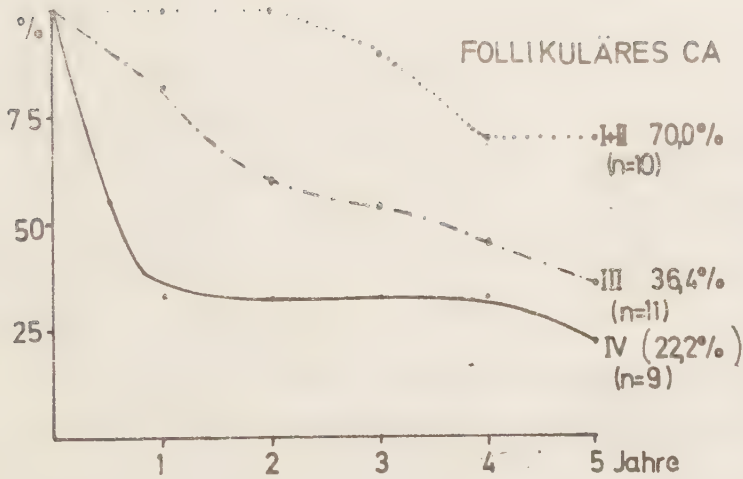


Abb. 39. 5-Jahres-Überlebensrate beim follikulären Carcinom in Abhängigkeit vom TNM-Stadium

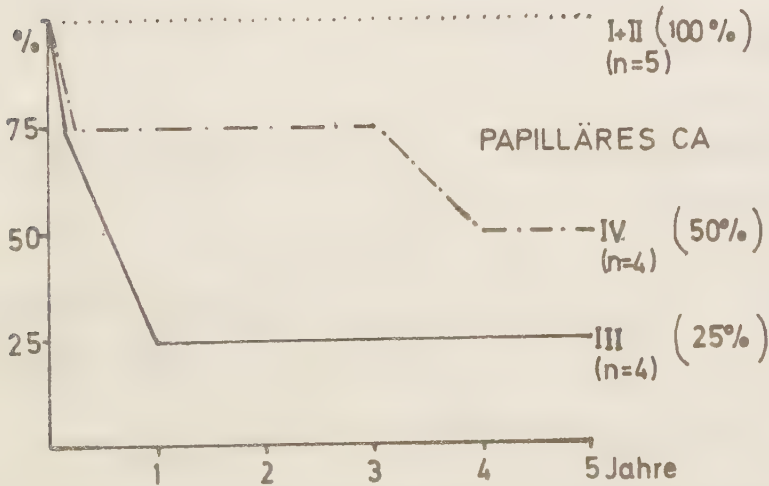


Abb. 40. 5-Jahres-Überlebensrate beim papillären Carcinom in Abhängigkeit vom TNM-Stadium

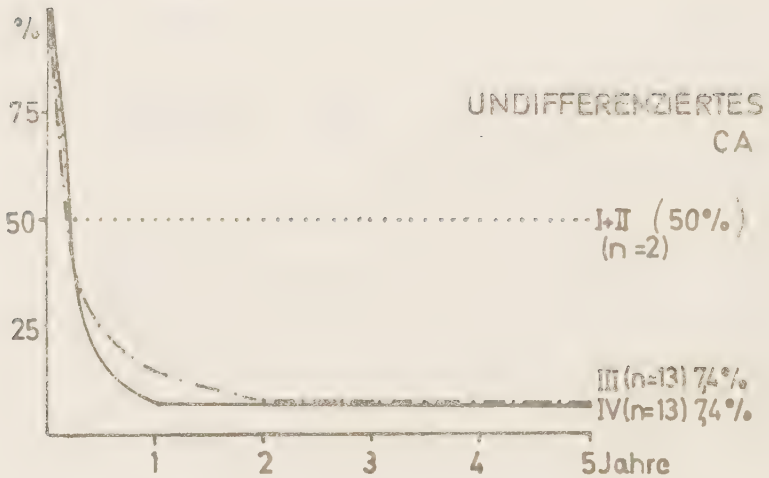


Abb. 41. 5-Jahres-Überlebensrate beim undifferenzierten Carcinom in Abhängigkeit vom TNM-Stadium

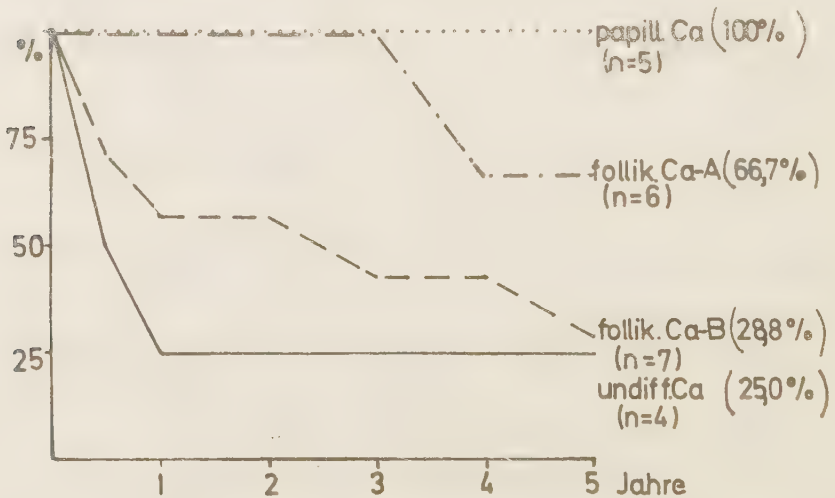


Abb. 42. 5-Jahres-Überlebensrate bei Stadium T_{0-2} in Abhängigkeit von der Histologie

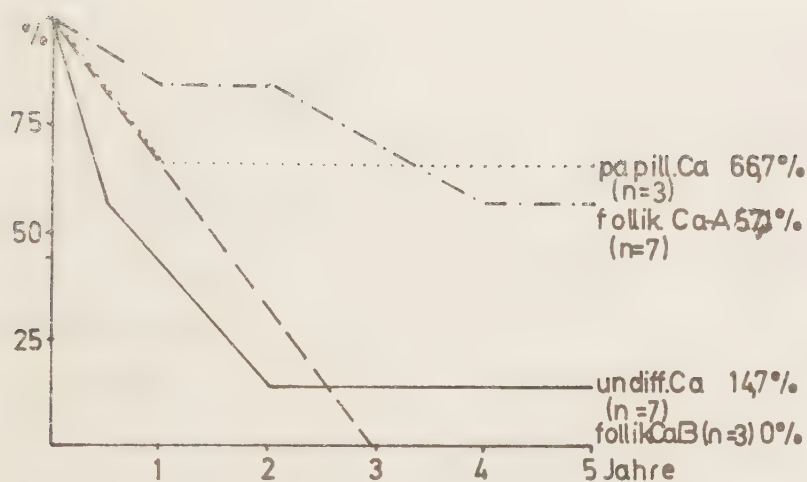


Abb. 43. 5-Jahres-Überlebensrate bei Stadium T_3 in Abhängigkeit von der Histologie

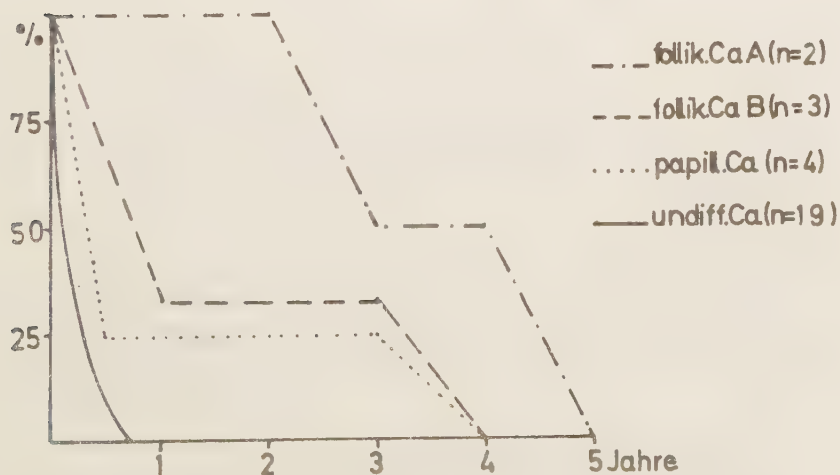


Abb. 44. 5-Jahres-Überlebensrate bei Stadium T_4 in Abhängigkeit von der Histologie

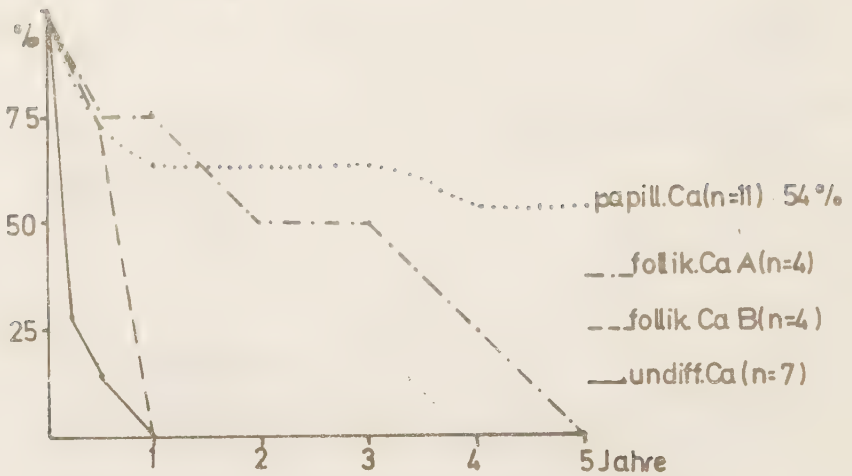


Abb. 45. 5-Jahres-Überlebensrate bei gesicherten Lymphknoten in Abhängigkeit von der Histologie

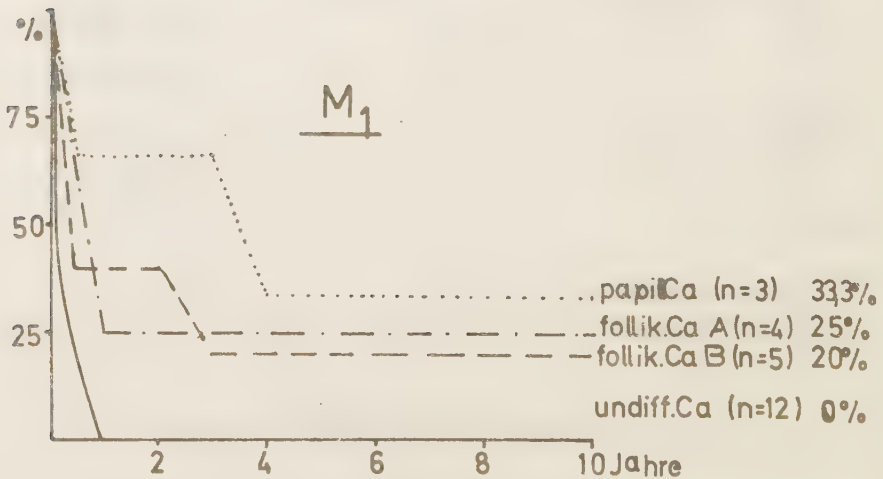


Abb. 46. 10-Jahres-Überlebensrate bei Fernmetastasen in Abhängigkeit von der Histologie

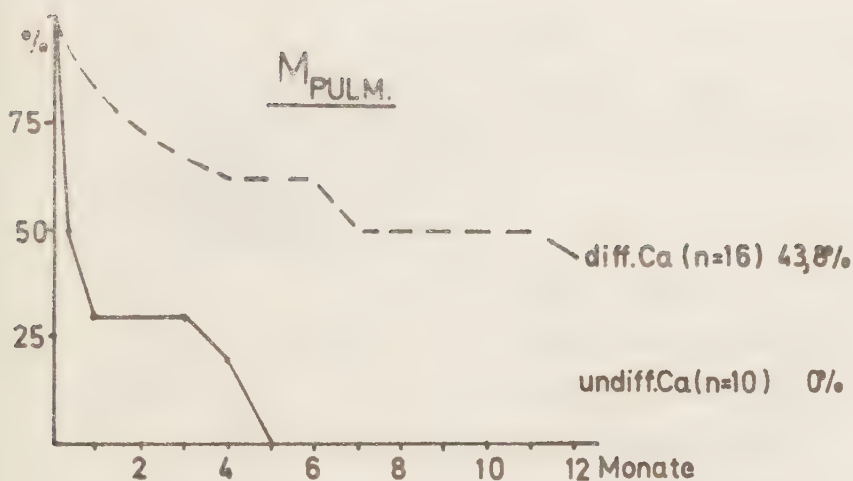


Abb. 47. 1-Jahres-Oberlebensrate bei Lungenmetastasen, nach differenzierten und undifferenzierten Carcinomen getrennt

3.10 Reinterventionen

Von den Erstoperationen der malignen Strumen werden die Reinterventionen unterschieden:

1. Eingriffe nach vorausgegangener Operation wegen benignen Schilddrüsenerkrankungen
2. Eingriffe bei malignen Rezidiven einer Struma maligna
3. Sekundäreingriffe, d.h. möglichst radikale Thyreoidektomie nach erst postoperativer histologischer Diagnose einer Struma maligna.

Abbildung 48 zeigt eine Aufschlüsselung der 217 operativen Eingriffe bei 184 Patienten mit primärer Struma maligna im Zeitraum von 1960 bis 1975. Den hohen Anteil der Reinter-

ventionen verdeutlicht Abbildung 49.

In den folgenden 3 Abschnitten werden die wichtigsten Aspekte der Reinterventionen, z.B. Histologie und Frühkomplikationen behandelt (Abb. 50, 51).

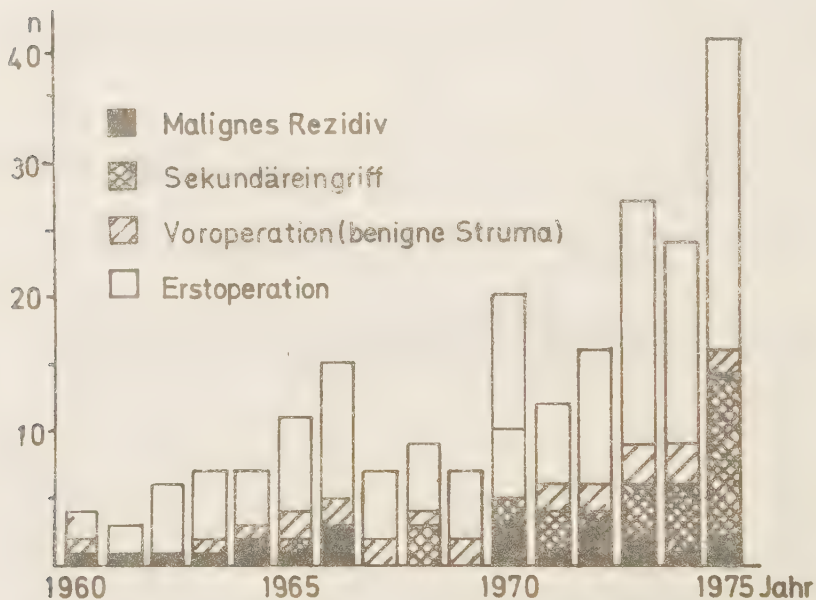


Abb. 48. Operative Eingriffe (n = 217) bei Struma maligna, nach Art der Voroperation getrennt

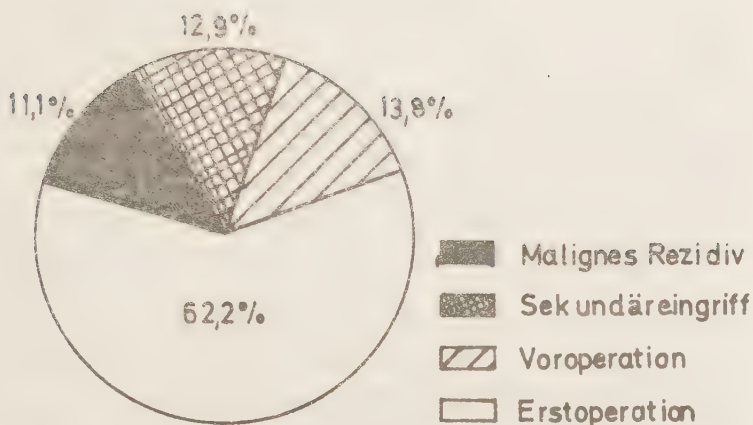


Abb. 49. Anteil der Reinterventionen (n = 82) bei Struma maligna-Eingriffen (n = 217)

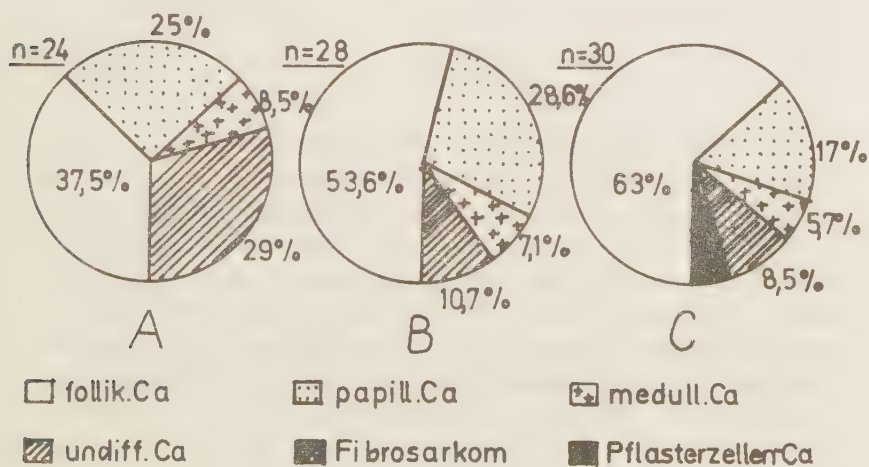


Abb. 50. Histologie bei Reinterventionen wegen Struma maligna (n = 82; 1960-1975)

(A = malignes Rezidiv, B = Sekundäreingriff, C = Voroperation wegen benigner Struma)

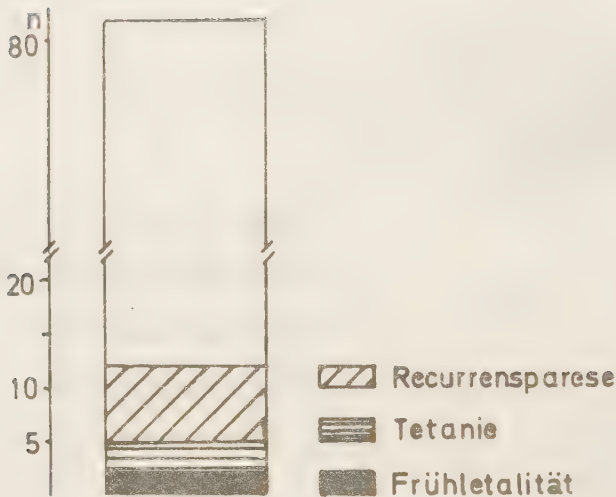


Abb. 51. Frühkomplikationen bei Reinterventionen wegen Struma maligna

3.10.1 "Benigne" voroperierte Patienten

Von den Patienten mit primärer Struma maligna waren 35 vor der Erstbehandlung des malignen Schilddrüsenprozesses, die bei 30 in unserer Klinik und bei 5 auswärts vorgenommen wurde, schon wegen einer benignen Schilddrüsenerkrankung operiert worden, und zwar 30 Patienten 1 mal, 4 Patienten 2 mal und 1 Patient 3 mal. Dies entspricht einem Anteil von 19 %.

A. Alter und Geschlecht

Das Durchschnittsalter dieser Gruppe lag mit 55 Jahren nur gering unter dem allgemeinen Durchschnittsalter von 56,6

Jahren. Der Anteil der Frauen war überdurchschnittlich hoch: 3,5 Frauen trafen auf 1 Mann.

B. Zeitabstand zwischen 1. benigner und 1. maligner Op.

Durchschnittlich vergingen 17 Jahre zwischen der 1. Operation wegen einer benignen und der 1. Operation wegen einer malignen Schilddrüsenerkrankung. Für das follikuläre und das papilläre war ein relativ kurzer Abstand typisch (Abb. 52).

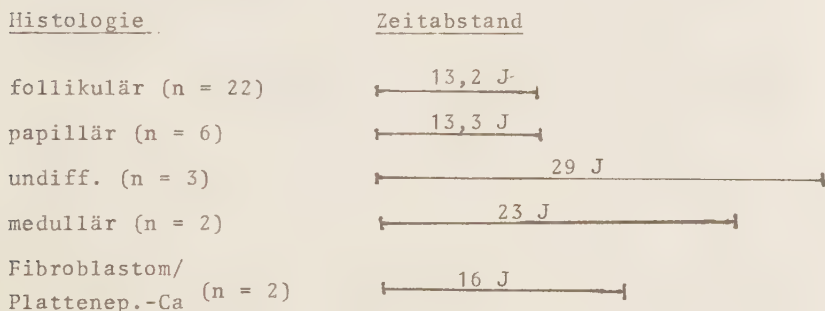


Abb. 52. Zeitabstand zwischen der 1. "benignen" und der 1. "malignen" Strumaoperation unter Berücksichtigung der späteren Histologie

C. Histologie

Wesentlich häufiger (63 %) als allgemein bei primärer Struma maligna (41,8 %) fand sich bei diesen Patienten das follikuläre Karzinom. Undifferenzierte Karzinome waren ausgesprochen selten (nur 8,5 % gegenüber 28,7 % im allg. Durchschnitt). Bei den Patienten, die wegen einer benignen Struma mehr als einmal operiert wurden, lag sogar immer ein follikulärer Karzinomtyp vor.

3.10.2 "Maligne" voroperierte Patienten

An echten Rezidiven einer primären Struma maligna wurden bei uns 24 Patienten (= 13 %) operiert. Bei 10 dieser Patienten war auch die Erstbehandlung der Struma maligna in unserer Klinik erfolgt.

A. Alter und Geschlecht

Das Durchschnittsalter war in dieser Gruppe bei einem Geschlechtsverhältnis von 10 Frauen zu 14 Männern zur Zeit der Erstbehandlung 50,9 Jahre, beim ersten Rezidiveingriff 52,6 Jahre (Abbildung 53). Es lag damit 6 bzw. 4,3 Jahre unter dem Durchschnittsalter aller Patienten.

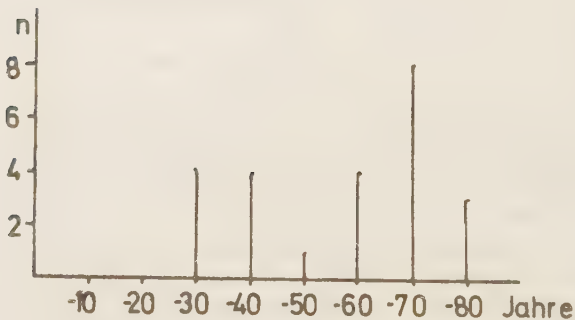


Abb. 53. Altersverteilung der Patienten (n = 24) beim 1. Rezidiveingriff

B. Art des Rezidivs, Zeitintervall, Operation

Beim 1. Rezidiveingriff handelte es sich bei 18 Patienten um die Operation eines Lokalrezidivs und bei 6 um die Entfernung eines Lymphknotenrezidivs. Der zeitliche Abstand zur Erstbehandlung variierte bei den Lokalrezidiven zwischen einem 1/2 Monat und 13 Jahren, bei den Lymphknotenrezidiven zwischen 4 und 18 Monaten. Während bei den Lokalrezidivoperationen in 8 Fällen (45 %) schon makroskopisch Tumor zurückgelassen werden mußte, konnte bei den Lymphknotenentfernungen in 5 Fällen (83,3 %) der Tumor vollständig entfernt werden.

Ein 2. Rezidiveingriff wurde nur bei 7 Patienten, jeweils wegen eines Lokalrezidivs, im zeitlichen Abstand von durchschnittlich 1 3/4 Jahren zum 1. Rezidiv durchgeführt. Bei 4 Patienten (57 %) konnte dabei der Tumor noch makroskopisch total exziiert werden.

Bei der Patientin, die 3 mal im Abstand von zwei, drei und zweieinhalb Jahren zum vorhergehenden Eingriff reoperiert wurde, konnten die Lokalrezidive jeweils radikal entfernt werden.

C. Histologie

Die Histologie der Rezidivoperierten bei der Erstbehandlung zeigt Abbildung 50. Von den 9 follikulären Karzinomen wandelten sich 3 (33,3 %), von den 6 papillären Karzinomen eines (16,6 %) in ein undifferenziertes Karzinom um. Das entspricht einer Entdifferenzierungsrate der differenzierten Karzinome von 26,6 %. Aus Tabelle 46 kann jeweils der Zeitraum entnommen werden, in dem der differenzierte Zelltyp in den undifferenzierten überging.

Tabelle 46. Zeitintervalle zwischen den Rezidivoperationen
bei sich ändernder Histologie

Zeitpunkt	Histologiebefund			
Erstbehandlung	papillär	follik.	follik.	follik.
t	1,3 J	2 J	1,1 J	2 J
1. Rezidivoperation	undiff.	follik.	follik.	follik.
t		4 J	1,1 J	3 J
2. Rezidivoperation		undiff.	undiff.	follik.
t				2,5 J
3. Rezidivoperation				undiff.

D. Komplikationen

Komplikationen traten bei den Rezidivoperationen nicht häufiger auf als sonst: 1 mal ergab sich eine Rekurrensparese (= 4,2 %), 1 mal mußte reintubiert werden und zweimal kam es zu einer Störung der Wundheilung. In der Klinik verstarben 2 Patienten.

E. Prognose

Die Prognose der an Rezidiven operierten Patienten war auffallend besser als die der nicht Rezidivoperierten. Statistisch gesehen ist diese Aussage mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von nur 7,0 % belastet ($p = 0,07$). Während von den 33 Patienten mit differenziertem Karzinom ohne Rezidivoperation nach 5 Jahren nur noch 12 (36,4 %) lebten, waren von den 11 Patienten mit Rezidivoperationen noch 8 (72,7 %) am Leben (Abb. 54). Besonders gut schnitten die Patienten ab, die wegen eines Lymphknotenrezidivs reoperiert wurden: Von 6 starb bisher nur einer. Von den restlichen leben 3 sogar tumorfrei schon über 5 Jahre seit der Rezidivoperation. Dagegen verstarben von den 7 rezidivope-

rierten Patienten mit primär undifferenziertem Karzinom bereits 4 (57 %) im ersten halben Jahr nach dem erneuten Eingriff und nur 1 Patient lebt bisher länger als 2 Jahre. Eine Übersicht über die Überlebenszeiten aller Rezidivoperierten gibt Abbildung 55.

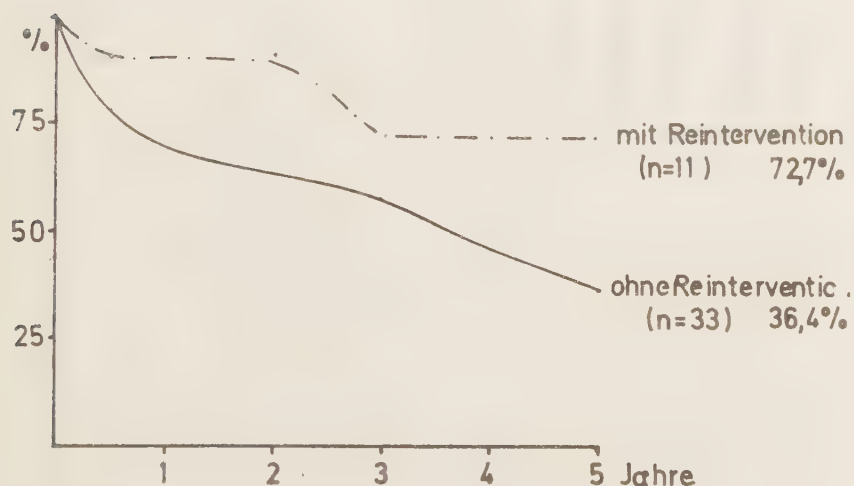


Abb. 54. 5-Jahres-Überlebensrate bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (n = 44) mit und ohne Reintervention

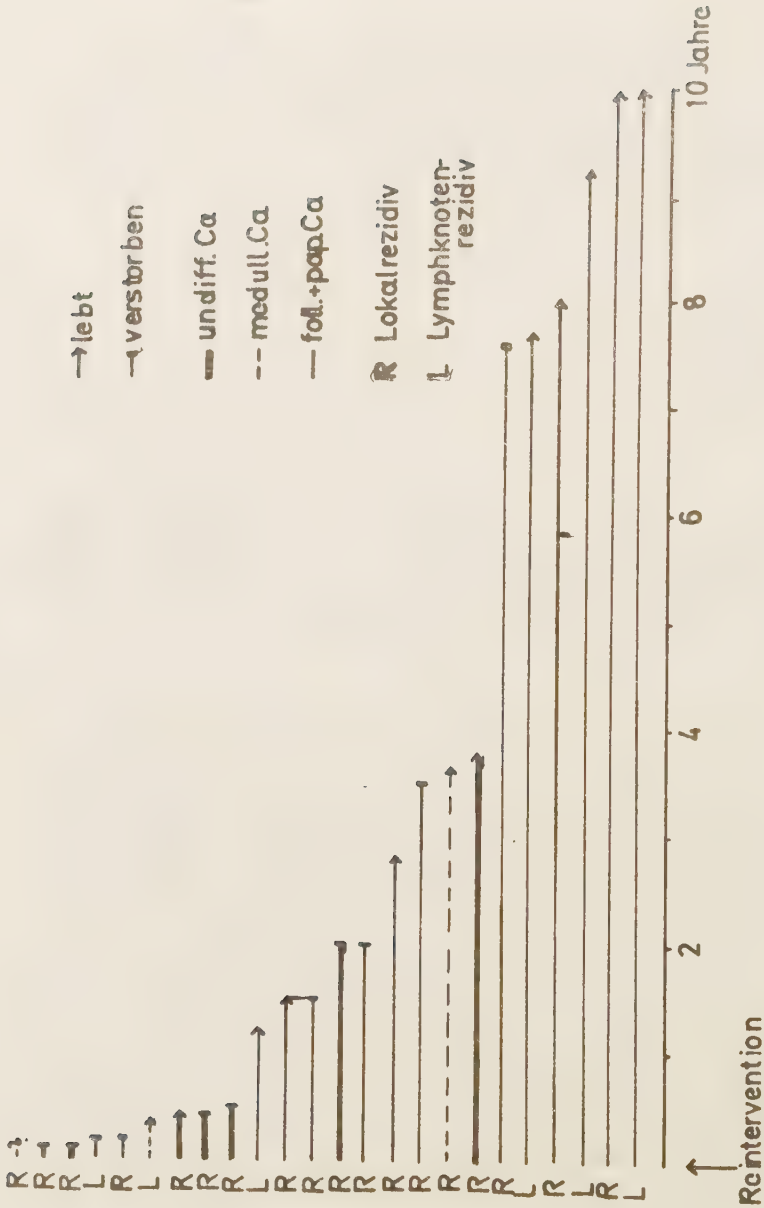


Abb. 55. Überlebenszeiten aller Patienten mit Rezidiveingriffen nach der 1. Rezidivoperation

5.10.3 Sekundäreingriffe

Ohne daß ein erneutes Tumorwachstum aufgetreten war, wurden 28 Patienten, das entspricht 15,2 % unserer Patienten mit primärer Struma maligna, innerhalb kurzer Zeit reoperiert. Nach dem Grund der Reoperation lassen sich darunter 3 Gruppen unterscheiden:

Gruppe I: Diese Patienten wurden in unsere Klinik zuerst (n = 14) unter der Annahme, es handle sich um eine benigne Struma, operiert. Der postoperative Histologiebefund machte die Reoperation erforderlich.

Gruppe II: Diese Patienten wurden in einer auswärtigen (n = 8) Klinik unter der Annahme, es liege eine benigne Schilddrüsenerkrankung vor, operiert. Wegen des postoperativen malignen Histologiebefundes wurden sie uns zur Reoperation überwiesen.

Gruppe III: Bei diesen Patienten stand die Diagnose Struma (n = 6) maligna bereits vor der ersten Operation fest. Da jedoch bei der auswärts durchgeführten Operation zuviel Schilddrüsengewebe zurückgelassen worden war, um eine effektive J^{131} -Therapie durchführen zu können, wurden sie uns zur Nachresektion überwiesen.

Wie Abbildung 48 zeigt, nahmen die Sekundäreingriffe in den letzten Jahren rasch zu. Allein 1975 wurden 12 vorgenommen.

A. Alter und Geschlecht

Bei den Patienten mit Sekundäreingriffen ist der Anteil der Frauen doppelt so hoch wie allgemein: Auf einen Mann treffen 4 Frauen. Abbildung 56 gibt die Altersverteilung wieder. 25 % der Patienten waren über 60 Jahre alt, die älteste Pa-

tientin 78 Jahre.

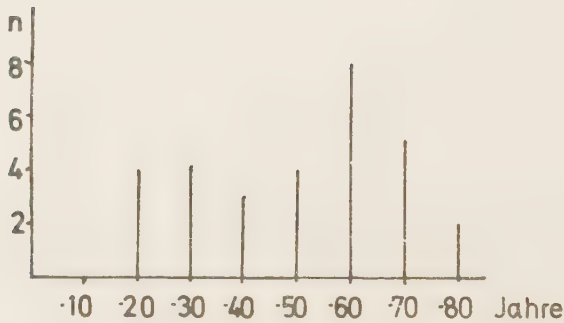


Abb. 56. Altersverteilung der Patienten mit Sekundäreingriffen (n = 28)

B. TNM-Stadium und Histologie

Bei den Patienten der Gruppe I und II, bei denen die Struma maligna erst nach der ersten Operation erkannt wurde, war der Tumor meist noch auf die Schilddrüse begrenzt, während er bei allen Patienten der Gruppe III bereits die Umgebung infiltriert hatte. Nur 3 der innerhalb kurzer Zeit Reoperierten hatten ein undifferenziertes Karzinom. Die genauen Tumorstadien und Histologiebefunde sind aus Tabelle 47 zu ersehen.

Tabelle 47. TNM-Stadium und Histologie bei Sekundäreingriffen (n = 28), getrennt nach den Gruppen I-III

TNM-Stadium	Gruppe			Histologie	Gruppe		
	I	II	III		I	II	III
I	8	5	/	follik.	9	4	2
II	3	2	/	papillär	4	2	2
III	2	3	3	medullär	1	1	/
IV	1	/	1	undiff.	/	1	2

C. Erst- und Reoperation

Bei der ersten Operation war die Schilddrüse in der Mehrzahl der Fälle nur einseitig oder beidseitig subtotal reseziert worden. Bei der Reoperation strebte man in 21 Fällen die totale Entfernung allen Schilddrüsengewebes, in 4 Fällen die totale Entfernung der Schilddrüse auf der Tumorseite und die subtotale Entfernung auf der kontralateralen Seite und in 2 Fällen nur die totale Entfernung auf der Tumorseite. Je 2 mal wurde eine funktionale und eine radikale neck.diss. durchgeführt. In einem Fall mußte man sich mit einer Tumorreduktion begnügen. Insgesamt konnte bei 4 Reoperationen der Tumor nicht mehr vollständig entfernt werden. In Tabelle 49 sind die als Erst- und Reoperationen durchgeführten Maßnahmen im einzelnen aufgeführt.

D. Zeitabstand zwischen Erst- und Reoperation

Der Zeitabstand zwischen der Erst- und Reoperation variierte zwischen 2 Tagen und 11 Monaten (Tabelle 48). Von den Patienten, bei denen beide Operationen in unserer Klinik durchgeführt wurden, wurden 85 % bereits innerhalb der ersten 14 Tage reoperiert.

Tabelle 48. Zeitabstand zwischen Erstoperation und Reoperation, getrennt nach den Gruppen I-III

Zeitabstand	I	II	III
im Durchschnitt	11 Tg	127 Tg	76 Tg
Minimum	2 Tg	23 Tg	10 Tg
Maximum	40 Tg	11 Mon.	7 Mon.

E. Komplikationen

Komplikationen traten bei den Sekundäreingriffen relativ häufig auf. Intraoperativ wurde 1 mal der Nervus recurrens ladiert, was zu einer bleibenden Lähmung des Stimmbandes führte. Wegen der Unübersichtlichkeit des Operationsfeldes konnten in 1 Fall die Epithelkörperchen und in 1 anderen Fall der Nervus recurrens nicht identifiziert werden. Im letzten Fall wurde deshalb die zweite Seite erst 6 Wochen später operiert. Postoperativ trat außer der oben erwähnten Recurrensparese noch eine weitere einseitige und eine beidseitige auf. 3 Patienten entwickelten tetanische Symptome. Dies entspricht einer operationstechnisch bedingten Komplikationsrate von 21,4 %. Berücksichtigt man auch die beiden Fälle, bei denen es postoperativ zu einer Blutung bzw. Wundinfektion kam, so ergibt sich, daß bei jedem 4. Sekundäreingriff Komplikationen eintraten.

F. Ergebnisse

Tumorgewebe wurde noch bei 11 Sekundäreingriffen entfernt, wie die histologische Aufarbeitung des entfernten Materials ergab. Das entspricht 39 %.

Bei der postoperativen Skintigraphie speicherten von den 21 Patienten, bei denen der Chirurg versuchte, alles Schilddrüsengewebe zu entfernen, 8 kein J^{131} , 3 gering J^{131}

(5 %) und 6 mäßig J^{131} (10 %). Bei den restlichen fanden sich keine Angaben darüber. Von den 4 Patienten, bei denen der Chirurg einseitig subtotale Reste zurückließ, speicherte nur einer weniger als 5 % J^{131} , während die anderen ganz erheblich speicherten (21 %, 27 %, 35 %).

Über die Überlebensrate der reoperierten Patienten läßt sich noch nichts aussagen, da die Reoperationen mit einer Ausnahme erst nach 1970 durchgeführt wurden.

Tabelle 49. Erst- und Reoperation bei den Patienten mit
Sekundäreingriffen, getrennt nach den Gruppen
I-III

Erstoperation	Gruppe		
	I	II	III
Exkochleation	1	/	/
subtotale Resektion eins.	6	3	3
subtotale Resektion beids.	4	4	2
Lobektomie eins.	3	1	/
Tumorreduktion	/	/	1
Reoperation	Gruppe		
	I	II	III
Knotenentfernung	2	/	/
Lobektomie eins.	2	1	2
Lobekt. + subt. Resekt.	1	1	/
Lobektomie beids.	9	5	4
Tumorreduktion	/	1	/
Ergebnis nach Erst- und Reoperation	Gruppe		
	I	II	III
vollständige SD-Entfernung (n = 21)	10	5	6
SD eins. total + eins. subt. entfernt (n = 4)	3	1	/
SD nur eins. total entfernt (n = 2)	1	1	/
Tumorreduktion (n = 1)	/	1	/

3.11 Bestrahlung der Halsgegend

Bei 6 Frauen und 1 Mann wurde vor Auftreten des Schilddrüsenkarzinoms die Halsgegend bestrahlt. Das entspricht einer vorausgehenden Bestrahlung der Schilddrüse bei 3,8 % unserer Patienten mit primärer Struma maligna. In Tabelle 50 ist der Anlaß der Bestrahlung, das Alter zur Zeit der Bestrahlung, die Latenzzeit bis zum Auftreten des Karzinoms, das Tumorstadium zur Zeit der Operation und der Histologiebefund eines jeden Patienten aufgeführt.

Tabelle 50. Daten der 7 Patienten mit primärer Struma maligna nach Bestrahlung der Halsgegend aus einem anderen Anlaß

Anlaß der Bestrahlung	Alter _B	Latenzzeit	TNM	Histologie
Kropfwachstum	41 J	27 J	T ₂ N ₀ M ₀	undiff.
Lymphoma colli	32 J	10 J	T ₄ N ₁ M ₀	follik.
"Tiefenbestrahlung"	20 J	30 J	T ₄ N _x M ₁	papil.
Rezidivstruma	55 J	20 J	T ₂ N _x M ₁	undiff.
Bestrahlung?	6 J	60 J	T ₄ N ₁ M ₀	papil.
Strumawachstum	22 J	39 J	T ₃ N _x M ₀	follik.
Adeno-Ca der Parotis	24 J	4 J	T ₂ N ₁ M ₀	papil.

3.11.1 Anlaß und Alter zur Zeit der Bestrahlung

Mit nur 1 Ausnahme wurden die Bestrahlungen wegen benigner Erkrankungen vorgenommen. Sie erfolgten meist erst im Erwachsenenalter. Der zeitliche Abstand zum Auftreten des Tu-

mors betrug im Durchschnitt 28,7 Jahre. Das Durchschnittsalter dieser Patienten zur Zeit der Operation lag mit 55,7 Jahren nur geringfügig unter dem allgemeinen Durchschnitt von 56,8 Jahren.

3.11.2 TNM-Stadium und Histologie

Bei 5 der Patienten hatte der Tumor bei der Operation bereits die Umgebung der Schilddrüse infiltriert oder Fernmetastasen gesetzt. Bei den früher bestrahlten Patienten fand sich relativ häufig ein papilläres Karzinom: 3 der 7 Patienten erkrankten an einem papillär und nur 2 an einem follikulär differenziertem Karzinom. Ein papillärer Tumor lag auch bei dem Patienten vor, bei dem wegen der hohen verabreichten Strahlendosis von 6000 rad und dem geringen Zeitabstand von nur 4 Jahren zwischen der Bestrahlung und dem Auftreten des Tumors eine Strahleninduktion als besonders wahrscheinlich angesehen werden muß.

3.11.3 Kasuistik

Der Patient K.-G.H. wurde im Alter von 24 Jahren wegen eines differenzierten schleimbildenden Adeno-Karzinoms der linken Parotis operiert. Es erfolgte eine Nachbestrahlung des Operationsfeldes und der Halsgegend mit Co^{60} in einer Dosis von 6000 rad. 4 Jahre später bemerkte der Patient einen rasch wachsenden Knoten an der linken Halsseite. Von einer geringen Erhöhung der γ -Globuline abgesehen, konnte weder laborchemisch noch röntgenologisch ein pathologischer Befund erhoben werden. Im Technetiumszintigramm stellte sich bei euthyreoter Stoffwechsellage eine diffuse Schilddrüsenvergrößerung Grad II mit je 1 kalten Knoten im rech-

ten und im linken Lappen dar. Da man in erster Linie an ein Lymphknotenrezidiv des Parotistumors dachte und die intraoperative Schnellschnittuntersuchung keinen Anhalt für ein Malignom ergab, wurde nur der sichtbar vergrößerte Lymphknoten entfernt. Bei der postoperativen histologischen Aufarbeitung wurde im rechten Schilddrüsenlappen ein hochdifferenziertes papilläres Karzinom, das bereits in den auf der linken Halsseite gelegenen Lymphknoten metastasiert hatte, und im linken Schilddrüsenlappen atypische papilläre Strukturen gefunden. Daraufhin erfolgte am 6. postoperativen Tag eine Reoperation mit dem Ziel der totalen Strumektomie.

3.12 Hyperthyreose

Bei 10 unserer Patienten mit primärer Struma maligna fanden sich in der Anamnese Hinweise auf eine Hyperthyreose, die bei 7 auch zur Zeit der Operationsvorbereitung noch bestand. Es handelte sich dabei durchwegs um Frauen ohne Bevorzugung einer bestimmten Altersklasse (Durchschnittsalter 54 J, min. 26 J/max. 78 J).

3.12.1 Ursache und Zeitabstand zur Operation

In 4 Fällen führte ein autonomes Adenom und in 2 Fällen ein Morbus Basedow zur Hyperthyreose. Über die Ursache des erhöhten Hormonspiegels bei den übrigen Patienten konnte aus den Krankenblättern nichts entnommen werden.

Durchschnittlich verging zwischen den ersten Anzeichen der Hyperthyreose und der Struma maligna-Operation 1 Jahr (min. 5 Mon./max. 3 Ja). Während dieser Zeit wurden 3 Patientin-

nen mit Favistan und Thybon behandelt.

3.12.2 Diagnosestellung und Operation

Nur bei 1 Patientin bestand präoperativ der Verdacht auf das Vorliegen eines malignen Schilddrüsenprozesses. Bei 2 weiteren Patientinnen deutete intraoperativ der Operations-situs auf Malignität hin. Bei allen anderen brachte erst der postoperative Histologiebefund die Diagnose Struma maligna. In 3 Fällen wurde daraufhin reoperiert.

Der späten Diagnosestellung entsprechend, wurde nur bei 3 Patientinnen alles Schilddrüsengewebe entfernt. In 5 der übrigen Fälle wurde eine beidseitige, in 1 Fall eine einseitige subtotale Resektion durchgeführt. 1 mal wurde eine einseitige Lobektomie vorgenommen.

3.12.3 TNM-Stadium und Histologie

Die niedrigen, symptomlosen TNM-Stadien erschwerten die Diagnosestellung: 7 mal war der Tumor noch auf die Schilddrüse begrenzt ($T_2N_0M_0$). Die Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Tumor wiesen keine Fernmetastasen auf (2 mal $T_3N_XM_0$ und 1 mal $T_4N_XM_0$).

Die Histologie ergab in 8 Fällen ein follikuläres Karzinom, das 5 mal gut und 3 mal gering differenziert war, und in je 1 Fall ein papilläres und ein undifferenziertes Karzinom. Das papilläre Karzinom fand sich in einem kalten Knoten, der im Laufe von 3 Jahren aus einem autonomen Adenom hervorgegangen war. Bei der Patientin mit undifferenziertem Karzinom lagen die Tumorherde auf der einen, das autonome Adenom auf der anderen Seite der Schilddrüse.

3.13 Sekundäre Struma maligna

Bei 9 unserer 193 Patienten mit Struma maligna im Zeitraum von 1960 - 1975 entstand der Tumor nicht in der Schilddrüse selbst, sondern griff erst sekundär durch hämatogene (8 mal) oder lymphogene Metastierung (1 mal) auf sie über. In Tabelle 51 sind die wichtigsten Daten dieser Patienten, z.B. Art der Schilddrüsenoperation und Histologiebefund wiedergegeben.

3.13.1 Art und Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors

Bei 5 Patienten war der eigentliche Primärtumor bereits vor der Schilddrüsensymptomatik erkannt und behandelt worden. Einem Mann und einer Frau wurde 9 Monate bzw. 14 Jahre vorher wegen eines Hypernephroms eine Niere entfernt. Bei einem starken Raucher wurde 2 Jahre vorher wegen eines peripheren Bronchialkarzinoms eine Lungenlappenresektion durchgeführt. Einer 40-jährigen Patientin mußte 3 Jahre vorher wegen eines Mammarkarzinoms eine Brust amputiert werden.

In 3 Fällen wurde erst bei der Schilddrüsenoperation an Hand des Operationssitus und des Schnellschnittergebnisses die Diagnose eines außerhalb der Schilddrüse gelegenen Primärtumors gestellt:

1 mal lag ein nodulär-sklerosierender Morbus Hodgkin vor und 2 mal ein Bronchialkarzinom.

Bei einem 82-jährigen Patienten mit Lungenmetastasen wurde auf Grund des Feinnadelpunktionsergebnisses (Grad V: undiff. Schilddrüsenkarzinom) an einen primären undifferenzierten Schilddrüsentumor gedacht. Der Operationssitus (von der Schilddrüse ausgehende Infiltration der Halsmuskulatur,

Tabelle 51. Patienten mit sekundärer Struma maligna (Alter und Geschlecht, Art, Zeitpunkt und Therapie des Primärtumors, Operationsverfahren und Histologiebefund der Schilddrüse)

Patient	Primärtumor	Schilddrüsenoperation	Histologiebefund
Art, Diagnose und Therapie			
rad./pall. Op.-Verfahren			
H.F. männl., 82 J	Hypernephrom, postop. bei der Section	pall. Tu.-Reduktion	hellzellige, atypische Epithelzellnester
L.K. männl., 65 J	Hypernephrom, vor 9 Mon. Nephrektomie	rad. Thyreidekt.	Metastase eines Hypernephroms
S.B. weibl., 76 J	Hypernephrom, vor 14 J Nephrektomie	rad. Thyreidekt.	undiff. solides und hypernephroides Ca
G.R. männl., 60 J	Bronchial-Ca, intraop. Therapie ?	pall. Tu.-Reduktion	klein- und spin-delzelliges Ca (Haferkorn)
P.K. männl., 61 J	Bronchial-Ca, vor 2 J Lungenlappenresektion	pall. Tu.-Reduktion	solid wachsendes Ca (= Histologie vor 2 J)
S.A. männl., 64 J	Bronchial-Ca, intraop. Therapie ?	pall. Tu.-Reduktion	Plattenepithel-Ca, prim. Lungen-Ca ?

V.R. weibl., 19 J	Genital-Ca, präop. Therapie ?		pall. Tu.-Reduktion	Metastase eines undiff. Genital- Ca
K.S. weibl., 40 J	Mamma-Ca, vor 3 J Mammaamputation	rad.	Thyreoidekt.	Metastase eines jetzt undiff. Mamma-Ca
K.Se. weibl., 28 J	Hodgkin Std. II, intraop., Therapie ?		pall. Tu.-Reduktion	nodulär-sklero- sierende Form eines M. Hodgkin

verbackene Lymphknoten) und das postoperative Histologieergebnis ("hellzellige atypische Epithelzellnester eines undifferenzierten Karzinoms") schienen dies zu bestätigen. Der Patient verstarb einen Tag nach der Operation infolge eines Herzversagens bei ausgeprägter Coronarsklerose. Bei der Sektion fand sich ein fortgeschrittenes Hypernephrom, das nach histologischen Kontrollen als Primärherd für den Tumor in der Schilddrüse angesehen werden muß. Klinisch bestanden keinerlei Anzeichen für das Vorliegen eines Hypernephroms.

3.13.2 Klinik, Diagnostik und operative Therapie der sekundären Struma maligna

Die Patienten bemerkten im letzten halben Jahr vor der Struma maligna-Operation eine rasche Zunahme des Halsumfanges. 3 Patienten klagten über Heiserkeit, bei 2 lag eine obere Einflußstauung vor. Bei einem Patienten waren verbackene Lymphknoten zu tasten. Im Schilddrüsenszintigramm aller stellten sich bei euthyreoter Stoffwechsellaage 1 - 2 kalte Knoten dar. Im Röntgenbild fand sich 5 mal eine seitliche Verdrängung der Trachea und 1 mal eine Tracheomalazie.

Bei der Operation war der Tumor in der Halsgegend für eine radikale Entfernung meistens schon zu stark ausgebreitet. So beschränkte sich der operative Eingriff in 6 Fällen auf eine palliative Tumorreduktion. 3 mal wurde die Schilddrüse mit der Tumormetastase radikal entfernt.

3.14 Histologische Nachkontrolle

3.14.1 Schwierigkeiten

Die meisten Schwierigkeiten bereitete die Beurteilung der Dignität der hochdifferenzierten follikulären Karzinome. So konnten bei 4 in den früheren Histologieberichten als Struma adenomatosa und 6 als fragliches oder gutartiges Onkozytom fehldiagnostizierten Fällen bei relativ unverdächtigem Zellbild erst nach intensivem Suchen Kapsel- oder Gefäßeinbrüche entdeckt und die Malignität bewiesen werden.

In 2 Fällen war eine Einteilung in die WHO-Klassifizierung nicht möglich, da auch bei genauer Durchmusterung der Präparate kein Tumor in der Schilddrüse verifizierbar war, obwohl ein maligner Prozeß der Schilddrüse wegen J^{131} speichernder Knochenmetastasen angenommen werden muß. Die histologische Untersuchung einer dieser Metastasen ergab ein makrofollikuläres normales Schilddrüsengewebe!

Bei 1 Patientin war mikroskopisch nicht zu entscheiden, ob es sich um ein hellzelliges, undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom oder um die Metastase eines Hypernephroms, das hier vorlag, handelt.

In 17 Fällen war eine Revision der Tumorpräparate nicht möglich. 4 mal fehlten die histologischen Präparate. 13 mal waren die Patienten von einer Klinik voroperiert und es fand sich im Nachresektionsmaterial bei uns kein malignes Gewebe mehr. Hier erfolgte die Einteilung in das WHO-Schema anhand ausführlicher früherer Protokolle.

Im allgemeinen ergaben sich keine größeren Probleme die Neueinteilung gemäß der WHO-Klassifikation vorzunehmen (vgl. Tab. 5). Auf die in dieser Einteilung verborgene Problematik kann und soll hier nicht eingegangen werden. Die differenzierten Tumoren konnten alle eindeutig den

follikulären oder papillären Karzinomen zugeordnet werden. Auch die Abgrenzung der undifferenzierten Malignome von den follikulär differenzierten war, von einigen Grenzfällen abgesehen, in der Regel möglich.

3.14.2 Gegenüberstellung der alten und neuen Diagnosen

In Tabelle 52 werden die neuen Diagnosen nach der WHO-Klassifikation den ursprünglichen gegenübergestellt. Die jetzt als follikuläre Karzinome bezeichneten Malignome stellen in der alten Nomenklatur eine sehr heterogene Gruppe dar: In 39 % handelt es sich um früher als Onkozytome verschiedener Dignität, maligne Adenome, wuchernde Struma Langhans, hell- und solidzellige Karzinome klassifizierte Tumoren. 20 % waren als undifferenzierte Karzinome eingestuft.

Etwas besser als beim follikulären Karzinom mit 23 % stimmen die alten und neuen Diagnosen mit 38 % beim papillären Karzinom überein. Weitere 43 % der papillären Tumoren waren als follikulär-papillärer Mischtyp klassifiziert. Auf diese Tumorklasse verzichtet die neue WHO-Nomenklatur bewußt, da das Verhalten dieser Mischtumoren weitgehend von den papillären Anteilen bestimmt wird.

Von den undifferenzierten Karzinomen waren bereits vor der Revision 2/3 als solche eingestuft. Das restliche Drittel findet sich unter 12 verschiedenen früheren Diagnosen.

2 der 6 medullären Karzinomen waren vorher als solides, trabekuläres Karzinom bezeichnet worden. Die beiden Plattenepithelkarzinome, Fibrosarkome und 1 Lymphosarkom waren bereits so klassifiziert.

Tabelle 52. Vergleich der bei der Operation gestellten Diagnosen mit den revidierten Diagnosen gemäß WHO-Klassifikation von 1974 (Sekundärtumoren und Reoperationen ohne Tumorrest nicht berücksichtigt)

Ursprüngliche Diagnosen	Diagnosen gemäß WHO-Klassifikation 1974				Fibro-/Lympho- sarkom
	gesamt	Carcinome	follik. papill. medull. undiff. unklar Platten- epithelca.		
mal.foll.Adenom	5	5			
fragl.mal.Adenom	2	2			
follikuläres Ca	17	16	1		
Struma Langhans	4	3	1		
benigne	1	1			
Onkozytom fragl.Dign.	6	5		1*	
maligne	5	5			
hellselliges Ca	4	3		1	
solides/trabekul.Ca	7	3	1	2	
fragl.mal.papill.Adenom	1	1			
mal.papill.Adenom	1		1		
gemischt foll./pap.Ca	18	2	16		
papilläres Ca	15	1	14		

solid/foll. Adeno-Ca	3	2		1	
papilläres Adeno-Ca	3		3		
entdiff. Adeno-Ca	1		1		
undifferenziertes Ca	40	9		31	
undiff./solides Ca	8	5		3	
medulläres Ca	5	1			
Plattenepithelca	3		4		
Carcinosarkom	2			1	?
Fibro-/Spindelzellsar.	3			2	
Pseudosarkom	4	1		1	?
Retikulo-/Lymphosarkom	2			3	
mal. Hämangioendothel.	1			1	1
Struma adenomatosa	5	4		1	
heterotopes SD-Gewebe	1	1			1*
Zahl der primären Schilddrüsenmalignome	167	69	37	48	2
			6		3

* durch Knochenmetastasen als Carcinom erwiesen

3.15 Nachuntersuchung

In 57 der 92 beantwortet zurückgeschickten Fragebögen machten die Patienten Angaben über ihr Befinden:

11 bezeichneten ihren Gesundheitszustand als sehr gut, 29 als gut, je 7 als zufriedenstellend bez. ausreichend und nur 3 als mangelhaft oder schlecht. Diese Angaben wiesen jedoch keinen direkten Zusammenhang mit dem objektiven Stand des Tumorgeschehens auf: Die Patienten mit sehr gutem bis gutem Befinden hatten mit 22,2 % ($n = 9$) gegenüber 21,4 % ($n = 3$) etwa genauso häufig Lokal- oder Lymphknotenrezidive als die mit zufriedenstellendem bis ausreichendem Befinden.

Außer den bereits während des postoperativen Aufenthalts erkannten Rekurrensparesen, Tetanien und sonstigen Komplikationen traten keine Spätkomplikationen auf.

Die durch die Nachuntersuchung gewonnenen Ergebnisse in bezug auf Nachbehandlung, erneutem Tumorauftreten, Reoperationen und Überlebenszeit wurden bereits in den entsprechenden Kapiteln abgehandelt (3.7 Nachsorge, 3.8 Rezidive, 3.9 Prognose).

4. DISKUSSION

Von 1960 - 1975 wurden in der Chirurgischen Klinik der Universität München 193 Patienten, 127 Frauen und 66 Männer, an einer histologisch gesicherten Struma maligna operiert. Der Anteil der malignen Geschwülste an den 2312 im gleichen Zeitraum insgesamt zur Operation gekommenen Schilddrüsenerkrankungen betrug 8,3 %. Vergleichsweise liegen die Angaben in der Literatur im Durchschnitt bei 2,2 % (min. 1,1 %, max. 12,6%; Tabelle 53).

Tabelle 53. Häufigkeit maligner Strumen im Operationsgut

Autor	Jahr	Alle Strumen	Maligne Strumen	
Zaunbauer (106)	1952	4281	137	3,2 %
Huber (44)	1956	15065	225	1,5 %
Naegeli (72)	1956	6915	78	1,1 %
Poppe (76)	1962	992	125	12,6 %
Fuchsig (22)	1967	5040	212	4,2 %
Köle (54)	1973	1105	15	1,4 %
Eigene Erg.	1975	2312	193	8,3 %
Gesamt		44710	985	2,2 %

Pathogenese

Eine Struma maligna findet sich nur selten in einer unveränderten Schilddrüse. Meistens besteht seit mehreren Jahren eine Struma nodosa. Von unseren Patienten mit primärer Struma maligna waren 9,2 % medikamentös und 19 % ein- oder mehrmals operativ wegen einer benignen Schilddrüsenerkrankung vorbehandelt. Auch andere Autoren berichten von einem hohen Prozentsatz "benigne" voroperierter Patienten (52, 17). Die naheliegende Theorie einer kanzerogenen Potenz der

thyreotropen Stimulierung, konnte im Tierexperiment schon bestätigt (63) werden. Sie wurde jedoch nicht zuletzt durch den mangelnden Rückgang der Schilddrüsenmalignome nach Einführung der Jodprophylaxe in Endemiegebieten wieder in Frage gestellt. Von uns wird sie durch die Tatsache gestützt, daß bei 10,3 % unserer Patienten die Strumafamilienanamnese positiv war; denn dies kann als Hinweis auf eine Jod-Verwertungsschwäche gedeutet werden. So bestand bei einem Patienten mit angeborenem Kretinismus und wiederholten Strumaresektionen, dessen Mutter und 4 Geschwister ebenfalls mehrmals an einer Struma operiert waren, eindeutig eine familiäre Jodfehlverwertung. Für die Möglichkeit einer sekundären Entartung einer adenomatösen Schilddrüsenhyperplasie bez. einer Struma nodosa, die z.T. mit Hinweis auf eine nicht erhöhte Karzinomrate in ausgesprochenen Kropfgebieten abgelehnt wird, spricht, daß mehr als ein Fünftel unserer Patienten den Kropf schon länger als 10 Jahre vor ihrer ersten Struma maligna-Operation bemerkt hatten.

Der kanzerogene Effekt einer Bestrahlung der Schilddrüsen-gegend in der Kindheit selbst bei geringer Strahlendosis (69) ist durch viele Untersuchungen erwiesen (90, 80, 69, 37, 1). Als Intervall bis zum Auftreten des Malignoms werden Zeiträume von 11 bis 35 Jahren beschrieben. Daß auch eine externe Bestrahlung der Thyreoidea im Erwachsenenalter das Entartungsrisiko ganz erheblich erhöht, zeigt die Tatsache, daß 3,8 % unserer Patienten mit primärer Struma maligna erst nach der Pubertät in der Halsgegend bestrahlt worden waren. Das Intervall bis zur Struma maligna-Diagnose betrug im Durchschnitt 28,7 Jahre.

Bei keinem unserer Patienten fand sich eine J^{131} -Therapie in der Vorgeschichte. Dies spricht gegen eine auch aufgrund der Studien von Dobyns (14) und Safa (91) zu verneinende kanzerogene Wirkung der J^{131} -Therapie.

Eine Schwangerschaft oder Immunthyreoiditis konnten wir in unserem Krankengut nicht beobachten.

Klinik und Diagnostik

Das häufigste und meist auch das erste Struma maligna-Symptom, das unsere Patienten bemerkten, war ein Wachstum in der Schilddrüsengegend. Der Halsumfang nahm in der Mehrzahl der Fälle rasch, d.h. bereits innerhalb eines halben Jahres, deutlich zu. Trotzdem verging beim Wachstum einer Knoten- oder Rezidivstruma im Durchschnitt ein Jahr, beim Wachstum eines Solitärknotens, bei dem in mindestens 10 % mit Malignität gerechnet werden muß (7), ein halbes Jahr zwischen Bemerken der Schilddrüsenveränderung und der Operation. Dies zeigt, daß die Patienten, aber auch die Ärzte nicht zuletzt wegen der großen Strumahäufigkeit in unserem Endemiegebiet diesem klinischen Struma maligna-Frühsymptom, dem raschen Wachstum der Schilddrüse, zu wenig Bedeutung beimessen. In einem halben Jahr kann sich jedoch das Tumorstadium, das neben der histologischen Differenzierung den größten Einfluß auf die Prognose der Patienten hat, ganz erheblich verschlechtern.

Von den anderen klassischen Struma maligna-Symptomen zählten bei unserem Patientengut wie auch bei anderen Kollektiven (62, 108) Atemnot, Heiserkeit, Schmerzausstrahlung, Lymphknotenvergrößerung und Schluckbeschwerden zu den fünf häufigsten. Sie werden mit Recht als Spätsymptome bezeichnet (3, 33, 86). Bei Patienten mit chronischem Hustenreiz, Heiserkeit und Schmerzausstrahlung hatte der Tumor in über drei Viertel der Fälle bereits die Organgrenze überschritten.

Bei der klinischen Untersuchung eines Struma maligna-Patienten findet sich fast immer eine gut sicht- und tastbare Schilddrüse. Bei uns überwogen mit 63,8 % bei weitem die multinodulären Vergrößerungen gegenüber den diffusen und uninodulären mit je 18,1 %. Ein normaler Tastbefund der

Schilddrüse - bei unserem Patientengut in 3,4 %, bei einem anderen Kollektiv in der Literatur in 4,4 % (108) - ist selten, schließt aber ein Malignom nicht aus.

Vergrößerte Lymphknoten wurden bei unseren Patienten nur in 18,7 %, nach Literaturangaben sogar nur bei 12,7 % der Patienten getastet (108).

Das Schilddrüsenszintigramm ergab bei unseren Patienten wie auch bei einer Untersuchung in Hildesheim (6) in drei von vier Fällen einen oder mehrere kalte Knoten. Warme Knoten allein (3, 84) oder in Kombination mit kalten Knoten (3,8 %) fanden sich dagegen selten. Dies entspricht dem häufigeren Vorkommen der kalten Knoten (bis zu 2/3 aller Schilddrüsenknoten speichern nicht (3, 6)) und ihrer wesentlich größeren Malignomrate. Während in der Literatur die Malignomraten für die warmen Knoten zwischen 0 und 7 % schwanken (109, 6, 83), werden bei den kalten Knoten Malignomraten von 5,1 bis 17,3 %, bei solitären kalten Knoten auch erheblich höhere angegeben (Tab. 54). Eine über 10 Jahre laufende Studie in unserem Haus ergab bei 463 operierten kalten Knoten in 9,7 % ein Malignom (110). Man sollte immer daran denken, daß sich ein Malignom zwar häufiger als kalter Knoten darstellt, daß aber ein warmer Knoten ein Schilddrüsenkarzinom keineswegs ausschließt. Immerhin fiel bei 10,9 % unserer Patienten mit Struma maligna das Schilddrüsen-Szintigramm normal aus.

Bei der in knapp einem Viertel der Fälle mit primärer Struma maligna durchgeführten Ganzkörperszintigraphie (n = 42) speicherten, wie in einer Untersuchung von Bay (3), 85 % der radiologisch nachgewiesenen Tochtergeschwülste Jod¹³¹, davon die Hälfte erst nach der vollständigen Entfernung der Schilddrüse. Überraschenderweise fanden sich die nicht-speichernden Metastasen bei follikulär differenzierten Primärtumoren, während die Filiae aller 3 in dieser Gruppe mit Ganzkörperszintigraphie enthaltenen Malignome Jod¹³¹ anreicherten. In 2 Fällen (16,6 % aller

positiven Ganzkörperszintigramme!) konnte der anhand der Ganzkörperszintigramme geäußerte Verdacht auf Vorliegen von Metastasen bei einer späteren Sektion nicht bestätigt werden, was zur Vorsicht bei der Bewertung dieser Methode mahnen sollte.

Tabelle 54. Malignomrate "kalter Knoten" allgemein und isolierter "kalter Knoten" im Speziellen (+)

Autor	Jahr	Malignomrate in %	
Soustelle (95)	1945		
Zuckschwerdt (109)	1968		16,0
Keminger (52)	1970		17,3
Röhrer (84)	1972		5,1
Zumtobel (110)	1974		9,7
Meadow (65)	1962	+	55,0
Robinson (83)	1966	+	31,5
Brown (7)	1975	+	25,0
Liechty (61)	1977	+	23,0

Die BKS war bei 81 % unserer Patienten erhöht, die Elektrophorese bei 78 % pathologisch verändert. Meist fand sich eine Erhöhung der α_2 und γ -Globuline.

Bei der präoperativen Untersuchung der Schilddrüsenfunktion, deren Ergebnisse bei 64 Patienten in den Krankenblättern dokumentiert war, wiesen 78 % eine euthyreote Stoffwechsellage auf. Auffallend häufig lag jedoch mit 11 % (n = 7) eine Hyperthyreose vor, während in der Literatur nur sehr geringe Malignomraten bei Schilddrüsenüberfunktion angegeben werden, maximal 2,5 % (77). So ist es auch nicht weiter verwunderlich, daß bei unseren hyperthyreoten Patienten die Struma maligna-Diagnose in mehr

als 2/3 der Fälle erst postoperativ gestellt wurde, wobei es sich meist um auf die Schilddrüse begrenzte Tumoren handelte. Aufgrund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse war dabei nicht zu entscheiden, ob die Bezirke mit vermehrter Funktion mit den später nachgewiesenen Schilddrüsenkarzinomen örtlich übereinstimmen.

Seit 1966 wurde eine Feinnadelpunktion der Schilddrüse bei 46 Patienten vorgenommen. Da mit 23,9 % der Anteil der falsch negativen Befunde sehr hoch lag und auch in den letzten Jahren keine Zunahme der Treffsicherheit zu beobachten war, kann von uns diese zyto-morphologische Untersuchung nur als zusätzliche diagnostische Maßnahme angesehen werden. Die falsch negativen Ergebnisse fanden sich wie auch bei Sivula (94) vor allem bei follikulären Karzinomen. In der Literatur liegen die Angaben über die Rate der falsch negativen Ergebnisse meist zwischen 5 und 10 % (64, 42, 49, 55, 18), wenn auch vereinzelt erheblich höher (40 % bei Spiessens (97), 60 % bei Ziegler (107)). Die divergierenden Angaben resultieren dabei manchmal aus unterschiedlichen Bezugsgrößen bzw. unterschiedlichen Kollektiven mit verschiedenen Selektionsartefakten. Nach einer Untersuchung von Krisch (57) ist die Mehrzahl der zytologischen Fehldiagnosen auf eine falsche Entnahmetechnik zurückzuführen.

Noch häufiger als bei der Aspirationszytologie konnte mit 26,9 % im Material von Probeexzisionen kein Malignom gefunden werden, was diese noch eingreifendere diagnostische Maßnahme erheblich entwertet. Dagegen wurde in allen 23 präoperativ zu diagnostischen Zwecken entfernten Lymphknoten eine Tumorabsiedlung nachgewiesen, was zumindest bei klinisch auffälligen Lymphknoten deren Exstirpation zur zuverlässigsten diagnostischen Maßnahme erhebt.

Die präoperative Röntgenuntersuchung zeigte in drei Viertel unserer Fälle eine Verdrängung und in der Hälfte eine Stenosierung der Trachea (vergleiche Zittel (108)). Nicht zuletzt wegen des hohen Prozentsatzes von Tracheomalazien

(15,8 %) und bereits vor der Operation bestehenden Recurrens- und Posticuspareesen (20 %) bei unseren Struma maligna-Patienten muß von uns für Schilddrüsenmalignomoperationen ein erfahrener Strumachirurg gefordert werden.

Nach Abschluß der präoperativen Diagnostik war bei 41,2 % der Patienten entweder zytologisch, histologisch oder anhand von speichernden Fernmetastasen szintigraphisch gesichert und bei 13,1 % wegen starker lokaler Tumorzeichen und röntgenologisch festgestellter Fernmetastasen mehr als wahrscheinlich. Mit 54,3 % liegt der Anteil der präoperativ gestellten Diagnosen in unserem Haus zwischen den Angaben von 35 und 76,3 % in der Literatur (94, 52).

Operation

Die Operation steht bei der Behandlung einer Struma maligna sowohl als diagnostische als auch als therapeutische Maßnahme an erster Stelle. Ziele des operativen Eingriffs sind:

1. Tumorentfernung entsprechend den Regeln der kurativen Malignomtherapie
2. Totalentfernung des gesamten, auch malignomunverdächtigen Schilddrüsenparenchyms
3. Schaffung einer optimalen Ausgangssituation für eine effektive Radiojodtherapie zurückgelassenen Schilddrüsen-
gewebes und/oder von Metastasen.

Bei der Operation stellte sich uns meist ein fortgeschrittener Tumor dar: In 61 % hatte das Malignom bereits die Schilddrüsenkapsel durchbrochen und in 42 % die Lappengrenze überschritten. In 57 Fällen fanden sich vergrößerte Lymphknoten, die in 44 Fällen makroskopisch tumorös verändert schienen.

Wie wichtig eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung bei jeder Strumaoperation, erst recht, bei jedem noch so vagen klinischen oder zytologischen Verdacht auf eine bösartige Schilddrüsenerkrankung ist, zeigt die Tatsache, daß

der Operationssitus bei unserer Studie in 25 %, bei anderen Untersuchungen in fast 40 % (39) dem Chirurgen unverdächtig schien. Eine absolut sichere Klärung der histologischen Wertigkeit kann jedoch auch durch dieses Verfahren oft nicht erlangt werden: 21 % unserer Schnellschnittuntersuchungen fielen falsch negativ aus. Die Angaben in der Literatur schwanken zwischen 3 und 50 % (95, 94, 40, 7). Bis auf eine Ausnahme handelte es sich bei unseren erst durch postoperative Serienschnitte diagnostizierten Tumoren um follikuläre und papilläre Karzinome, die nur schwer von einem follikulären Adenom bez. normalen Schilddrüsengewebe und von pseudopapillären Proliferationen in einer Struma adenomatosa abzugrenzen sind.

In den 16 Beobachtungsjahren wurden 159 Erstoperationen, 58 Reinterventionen und 6 Probeexzisionen an 193 Patienten mit Schilddrüsenmalignomen vorgenommen. Der Anteil der Erstoperationen entspricht mit 75 % aller Struma maligna-Eingriffe den Angaben anderer Autoren (65 % bei 10, 74 % bei 94, 85 % bei 27).

Die von uns am häufigsten durchgeführte Operation (n = 78) war die totale Thyreoidektomie ohne Zurücklassung von Kapselresten. Sie setzte sich allerdings erst nach 1970 durch. Insgesamt wurde bei der Hälfte aller Patienten, die nicht nur zu Probeexzisionen oder Rezidivoperationen kamen, das gesamte Schilddrüsengewebe entfernt. In anderen Studien beläuft sich der Anteil der total thyreoidektomierten Patienten auf 60 - 70 % (85, 27, 2). Damit kommt klar zum Ausdruck, daß heute die vollständige Entfernung der Schilddrüse als die Methode der Wahl bei Struma maligna-Operationen angesehen wird. Mit die wichtigsten Gründe hierfür sind, daß das Schilddrüsenkarzinom nicht selten multizentrisch entsteht (4), die differenzierten Formen in entdifferenzierte übergehen können und daß das zurückge-

lassene Schilddrüsenparenchym die Effektivität einer anschließenden Jod¹³¹-Therapie, besonders in Hinblick auf eine Metastasenzerstrahlung vermindert. Wir selbst beobachteten drei Doppelkarzinome, d.h. zwei von einander unabhängige Primärtumoren in einer Struma. Bei Rezidivoperationen fanden wir in über 25 % eine Umwandlung von differenzierten Tumoren zu undifferenzierten. Die Schilddrüsenhormonsubstitution ist zwar lästig; sie kann aber der Preis für die Chance einer Dauerheilung sein.

Im Gegensatz zu anderen Kliniken (10) wurde bei uns die funktionelle neck. dissection (n = 28) der radikalen (n = 6) vorgezogen. Häufig wurde im Rahmen einer erweiterten Operation die V. jugularis und die gerade Halsmuskulatur entfernt. Ultraradikale Eingriffe wie Laryngektomie (10), Carotisersatz oder Ösophagusplastik nahmen wir nicht vor. Zwölfmal war wegen Tracheomalazie oder Tumoringfiltration eine Tracheotomie nötig. Obwohl der Anteil der radikal operablen Patienten in den letzten Jahren anstieg, konnte bei den präoperativ diagnostizierten Fällen insgesamt nur in 50 % der Tumor makroskopisch vollständig entfernt werden (65 % bei 52).

Reinterventionen

Von den Erstoperationen maligner Strumen an zuvor nicht schilddrüsenoperierten Patienten lassen sich die Reinterventionen unterscheiden, deren Anteil in unserem Krankengut fast 38 % betrug. Es handelte sich hierbei um:

1. Eingriffe bei malignen Rezidivstrumen primär maligner Strumen
2. Sekundäreingriffe, d.h. Reoperationen nach postoperativer histologischer Diagnose oder zu großer Restschilddrüse
3. Eingriffe nach vorausgegangener Operation wegen benigner Schilddrüsenerkrankungen.

Da sich bei den Patienten der letzten Gruppe grundsätzlich die gleichen Probleme stellen wie bei den vorher unoperierten Patienten, faßten wir diese beiden Kollektive bei der Untersuchung der Operationsmethode und Prognose zusammen.

Mit malignen Rezidiven muß bei der Struma maligna bis zu 25 Jahren nach der Erstoperation gerechnet werden, wenn auch 85 % innerhalb der ersten 10 Jahre auftreten (8). Bei unseren Patienten tauchten alle Lymphknotenrezidive innerhalb von 2 1/2 Jahren, Lokalrezidive dagegen bis zu 13 Jahren nach der Erstoperation auf. Die Therapie der malignen Rezidive muß sich vor allem nach der Histologie des Primärtumors richten: Beim differenzierten Karzinom sollte die Behandlung stets primär chirurgisch sein, da der Tumor oft wieder radikal entfernbar ist (8, 62) und selbst bei nur palliativ operablen Rezidiven durch eine weitgehende Tumorreduktion die Bedingungen für eine nachfolgende Strahlentherapie wesentlich verbessert werden. In unserem Krankengut kam es bei follikulär differenziertem Primärtumor bei jedem fünften Patienten zu einem Lokal- und bei jedem fünf- und zwanzigstem zu einem Lymphknotenrezidiv, dagegen beobachteten wir bei Patienten mit papillär differenziertem Ersttumor an jedem zehnten ein Lokal- und an jedem vierten ein Lymphknotenrezidiv. Wir konnten bei 45 % der Lokalrezidive und sogar bei über 80 % der Lymphknotenrezidive erneut den Tumor radikal entfernen. Da diese operationstechnisch schwierigen Eingriffe ausschließlich von erfahrenen Struma maligna-Operateuren vorgenommen wurden, lag die Komplikationsrate nicht über der bei Ersteingriffen. Die Rezidiveingriffe verbesserten die Prognose erheblich: Während andere Autoren eine starke Senkung der Überlebenschancen durch Lokalrezidive beobachteten (35), konnten wir die 5-Jahresüberlebensrate für differenzierte Tumoren durch die Rezidivoperationen nahezu verdoppeln ($p = 0,07$).

kurrenslähmungen als im Durchschnitt. Wir beobachteten wie Ramseyer (78) nach vollständiger Schilddrüsenentfernung nur 1,4 mal häufiger Rekurrensschäden als nach subtotalen Operationen oder palliativen Tumorreduktionen. Durch eine funktionelle neck.dissection wurde bei uns das Risiko kaum erhöht, jedoch verdreifachte es sich bei radikaler Halslymphknotenausräumung. Wie bei Riddell (82), der bei benignen Strumaoperationen durch eine Nervendarstellung seine ohnehin geringe Rekurrensparese rate von 2 auf 0,6 % senken konnte, lag auch bei uns die Rekurrensschädigung nach gezielter Nervendarstellung mit 3,7 % deutlich unter dem Durchschnitt. Dies zeigt, daß die von Lahey (59) schon für benigne Strumaresektionen vorgeschlagene Darstellung des Nervus recurrens erst recht bei Struma maligna-Eingriffen zur Anwendung kommen sollte.

Tabelle 55. Akzidentelle Schädigung des Nervus laryngeus recurrens durch Operationen maligner Schilddrüsentumoren

Autor	Jahr	Eingriffe	Rec.-Schaden in %
Crile (12)	1963		20,1
Harrold (29)	1966		33,0
Thompson (101)	1970	184	4,8
Keminger (52)	1975	611	10,8
Paloyan (74)	1976	70	1,4
Wahl (102)	1977	+ 117	15,0
		++ 153	11,0
Kampshoff (51)	1977	30	10,0
eigene Erg.	1975	217	8,9

+ : SM-Operationen von 1955-67 (davon 5 % tot. Thyreoidekt)

++: SM-Operationen von 1968-74 (davon 55 % " ")

Nach 5,5 % unserer Eingriffe kam es zu einem permanenten Hypoparathyreoidismus. Von anderen Autoren wurden nach Schilddrüsenmalignom-Operationen in durchschnittlich 25 % der Fälle eine vorübergehende (74, 51) und in 2 - 11 % eine bleibende Unterfunktion der Nebenschilddrüsen berichtet (Tabelle 56). In zwei Drittel unserer späteren Tetaniefälle ging eine totale Thyreoidektomie voraus. Zusammenfassend läßt sich daher sagen, daß durch eine totale Entfernung des Schilddrüsen Gewebes die Gefahr einer Rekurrenslähmung nur gering, das Risiko einer parathyreopriven Tetanie aber deutlich zunahm. Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Wahl et al. (102). In vielen Fällen könnte der Chirurg eine solch folgenschwere Komplikation auch bei radikaler Operationsmethode durch intraoperative Darstellung von mindestens zwei Epithelkörperchen und Erhaltung ihrer Blutversorgung vermeiden (2), denn selbst bei unbeschädigten Epithelkörperchen führt eine Unterbrechung der Durchblutung zur Unterfunktion (28). So wurde bei keinem unserer Patienten, die postoperativ eine Tetanie entwickelten, eine Gefäßerhaltung und nur bei knapp einem Drittel eine Epithelkörperchendarstellung ausgeführt. Es empfiehlt sich auch, die Patienten noch längere Zeit nach der Operation auf eine Nebenschilddrüsenunterfunktion hin zu beobachten, da die Hypokalzämie zwar meistens innerhalb der ersten 14 Tage, unter Umständen jedoch erst 1 Jahr nach dem Eingriff auftritt (29). Bei unseren Patienten manifestierte sich die Tetanie meist um den 10. Tag postoperativ. Epithelkörperchentransplantationen nahmen wir keine vor.

Bei Struma maligna-Patienten ist sehr oft eine Tracheotomie unumgänglich: Über die 12 bereits intraoperativ durchgeführten Tracheotomien hinaus waren postoperativ 8 weitere wegen Tracheomalazie, Rekurrensparese oder zunehmender Stenosierung der Trachea notwendig, so daß insgesamt bei

10,4 % unserer Patienten dieser Eingriff vorgenommen werden mußte (2,8 % bei 74, 19 % bei 101).

Tabelle 56. Permanente Tetanie nach Struma maligna-Operationen

Autor	Jahr	Eingriffe	Tetanie in %
Crile (12)	1966		1,4
Thompson (101)	1970	184	5,4
Paloyan (74)	1976	70	2,8
Wahl (102)	1977	+ 117	2,0
		++ 153	11,0
Kampshoff (51)	1977	30	10,0
eigene Erg.	1975	217	5,5

+ : SM-Operationen von 1955-67 (davon 5 % tot. Thyreoidekt.)

++: SM-Operationen von 1968-74 (davon 55 % " ")

Neben Wundheilungsstörungen sind Nachblutungen aus der Wunde eine häufige Komplikation nach Struma maligna-Operationen. In 6 Fällen mußte von uns deshalb die Wunde revidiert werden.

Während sich bei den benignen Strumen die Operationsletalität zwischen 0,4 und 1,1 % bewegt (Literaturübersicht bei (79)), muß bei Struma maligna-Operationen, vor allem bei palliativen Eingriffen auch in neuerer Zeit noch mit bis zu 20 % Todesfällen gerechnet werden (102). Von unseren Patienten verstarben 8,8 % postoperativ in der Klinik. Es handelte sich fast ausschließlich um ältere Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumor. Besonders gefährdet waren Patienten mit Lungenmetastasen.

Histologie

Durch die erneute Durchsicht aller verfügbaren histologischen Schilddrüsenpräparate und Neuklassifizierung nach den Richtlinien der WHO von 1974 gelang es uns, die ursprünglich sehr vielfältigen und sogar innerhalb eines Instituts bei verschiedenen Untersuchern verschiedene Bezeichnungen durch eine einfache und klare Nomenklatur zu ersetzen, die erst einen internationalen Vergleich ermöglicht. Mit Ausnahme einzelner, auch bei der Revision unklarer Fälle konnten wir alle Tumoren eindeutig der neuen Klassifikation zuordnen. Auch Neracher und Hedinger (73) gelang es relativ leicht, fast alle Schilddrüsengeschwülste entsprechend dem WHO-Schema einzuordnen. Größere Schwierigkeiten hatten sie nur in 6,20 % der Fälle.

Die einheitliche Neueinteilung der Schilddrüsenmalignome nach der WHO stellt für den Kliniker eine brauchbare und wesentliche Vereinfachung dar. Sie wird bei der Beurteilung eines Wandels in der Struma maligna-Morphologie durch Jodprophylaxe, iatrogene Schäden und strumagene Noxen Fehler vermeiden helfen.

Danach fanden sich in unserem Patientengut 40,4 % follikuläre, 21,3 % papilläre und 3,6 % medulläre Karzinome. Der Anteil der undifferenzierten Karzinome betrug 27,5 %. Das Plattenepithelkarzinom, das Fibrosarkom und das maligne Lymphom stellten mit je 1 % bzw. 0,5 % eine Seltenheit dar.

Das Häufigkeitsverhältnis Frauen/Männer wies einen abnehmenden Quotienten in der Reihe follikuläres-papilläres-anaplastisches-medulläres Karzinom auf. Der relativ hohe Anteil der Männer beim undifferenzierten Karzinom wird auch in anderen Studien berichtet (Tabelle 58) und könnte mit ein Grund für die allgemein schlechtere Prognose der Männer bei Struma maligna sein.

Mit zunehmendem Alter der Patienten geht eine Verschiebung von den differenzierten zu den undifferenzierten Tumorformen und innerhalb der differenzierten Karzinome vom papillären zum follikulären Typ einher (36, 46, 71). Während das papilläre Karzinom bei unseren 15-30-Jährigen den Hauptanteil stellte, herrschte bei den 45-60-Jährigen das follikuläre und bei den 75-89-Jährigen das undifferenzierte Karzinom vor. Das Durchschnittsalter liegt beim medullären und papillären Karzinom im 5., beim follikulären im 6. und beim undifferenzierten Karzinom im 7. Lebensjahrzehnt (Tabelle 59).

Die relative Häufigkeit des follikulären Karzinoms - international wird der papilläre Typ am häufigsten beobachtet (Tabelle 57) - in unserem Krankengut und bei der Untersuchung aus Basel (36) spricht für die Annahme, daß das follikuläre Karzinom vor allem in Jodmangel-Kröpfen entsteht, da München Zentrum eines Struma Endemiegebiets ist und in die Baseler Statistik auch Untersuchungsgut aus der erhaltenen Kropfregion im Südschwarzwald eingeht. So fand sich auch bei unseren Patienten mit über 1 Jahr gehender Kropfanamnese wesentlich häufiger ein follikuläres Malignom als ein papilläres. Letzteres wird mit einer vermehrten Jodaufnahme in Verbindung gebracht (16). Demgemäß traten nach der Einführung der Jodprophylaxe in der Schweiz bei gleichbleibender Gesamthäufigkeit der Schilddrüsenmalignome deutlich mehr prognostisch günstiger zu beurteilende papilläre und weniger follikuläre Karzinome auf (89, 30).

In den letzten 6 Jahren nahm in unserem Krankengut im Vergleich zu den 10 Jahren davor bei einem signifikanten Anstieg der differenzierten Tumoren der Anteil der papillären Tumorformen innerhalb der Karzinome von 21 auf 37 % zu. Diese statistisch auffällige Zunahme ($p = 0,017$) kann jedoch nicht allein auf den gleichzeitig signifikant höheren Anteil der jüngeren Patienten in diesem Zeitraum (p

0,01 %) zurückgeführt werden, weil von den Patienten mit papillären Malignomen nach 1969 über 50 % älter als 45 Jahre waren.

Tabelle 57. Häufigkeit der verschiedenen histologischen Typen der Struma maligna

Autor	Anzahl der Pa- tienten	papill.Ca %	follik.Ca %	undiff.Ca %	med.Ca %
Neracher (73)	327	33,3	29,6	23,8	3,1
Heitz (36)	573	25,3	39,3	25,7	5,7
Jereb (46)	738	58,0	19,0	16,0	7,0
Johnston (47)	69	48,0	20,0	25,0	7,0
Kaarle (50)	227	42,7	26,4	25,6	4,4
Mustard (71)	85	56,0	21,0	13,0	9,0
Staunton (98)	293	36,0	21,0	42,0	1,0
eigene Erg.	193	21,3	40,4	27,5	3,6

Tabelle 58. Verhältnis Frauen zu Männer bei verschiedenen histologischen Typen der Struma maligna

Autor	Anzahl der Pa- tienten	papill.Ca	follik.Ca	undiff.Ca	med.Ca
Neracher (73)	327	2,9	2,5	2,0	2,3
Heitz (36)	573	3,14	2,88	2,19	1,06
Staunton (98)	293	3,6	3,6	2,5	2,0
Fransilla (21)	230	4,0	1,5	2,0	1,5
eigene Erg.	193	2,15	1,25	1,65	1,33

Tabelle 59. Durchschnittsalter bei in Jahren verschiedenen histologischen Typen der Struma maligna

Autor	Anzahl der Patienten	papill. Ca	follik. Ca	undiff. Ca	med. Ca
Neracher (73)	327	47	59	64	47
Heitz (36)	573	45	53	65	
Staunton (98)	293	48	53	61	44
Eigene Erg.	193	48	57	66	40

Röher (85) beobachtete vor allem einen Anstieg des follikulären Karzinoms auf Kosten der undifferenzierten Malignome. Im Zusammenhang mit der Zunahme der Frühstadien in seiner Studie mag dies darauf hinweisen, daß sich die undifferenzierten Tumoren zum Teil aus follikulären und seltener aus papillären Karzinomen entwickeln (36). So fanden wir in über 15 Jahre lang bekannten Strumen in 54,8 %, in weniger als 15 Jahre bestehenden Strumen in nur 4,3 % ein undifferenziertes Karzinom. Außerdem konnten wir bei malignen Rezidivoperationen dreimal die Umwandlung eines follikulären und einmal die eines papillären Tumors in ein undifferenziertes Karzinom beobachten.

Bei Operationen wegen Hyperthyreose wird das Vorkommen von papillären Mikrokarzinomen in 2 % beschrieben (99). Bei uns wies nur ein Patient mit anamnestic bekannter Hyperthyreose ein papilläres Karzinom in dem früher dekompenzierten autonomen, zur Zeit der Operation aber kalten Bezirk auf. Die weitaus überwiegende Mehrheit (80 %) der vor oder bei der Operation hyperthyreoten Patienten (n = 10) litt an einem follikulären Karzinom. Im Gegensatz dazu finden sich in der Literatur nur Einzelfallberichte (13, 66). Auch an das gleichzeitige, von einander unabhängige Bestehen eines autonomen

Adenoms und eines Schilddrüsenkarzinoms muß gedacht werden (54), wie einer unserer Fälle zeigt.

Bei strahleninduzierter Struma maligna tritt bevorzugt das papilläre Karzinom auf (103). Von unseren Patienten mit vorausgehender Bestrahlung der Halsgegend wiesen mit 43 % (gegenüber 21,3 % im Gesamtdurchschnitt) deutlich mehr den papillären Typ auf. Insbesondere fand sich diese Tumorform im Falle des einen Patienten, bei dem wegen der hohen Strahlendosis von 6000 rad und der kurzen Latenzzeit von 4 Jahren ein direkter Zusammenhang als äußerst wahrscheinlich angenommen werden darf.

Absiedlungen aus anderen Organtumoren in die Schilddrüse werden durch deren starke Vaskularisation begünstigt. Nach Shimaoka und Mitarbeiter (93) sind Metastasen anderer Organmalignome in der Schilddrüse sogar 10 mal häufiger als primäre Schilddrüsenmalignome, führen aber nur sehr selten zu klinischen Symptomen. Bei uns betrug der Anteil der Metastasen anderer Primärtumoren 4,7 % am Gesamtpatientengut. In der Literatur finden sich Angaben von 2 und 3 % (19, 73). Das Bronchialkarzinom, das Mammakarzinom und das Hypernephrom metastasieren am häufigsten in die Schilddrüse. Besonders der letztgenannte Tumor bereitet oft histologische Differenzierungsschwierigkeiten in der Abgrenzung zum hellzelligen follikulären Schilddrüsenkarzinom. So mußte von uns ein klinisch und histologisch als primäres Schilddrüsenmalignom eingestuftes Tumor auf Grund des Autopsiebefundes als Metastase eines Hypernephroms angesehen werden.

Tumorausbreitung

Entsprechend der TNM-Klassifizierung fanden sich nur knapp 20 % unserer Patienten im Stadium I. Bei den übrigen Kranken hatte der Tumor entweder die Organgrenze überschritten oder bereits lokale oder Fernmetastasen gesetzt. Je älter

ein Patient ist, desto häufiger muß mit weit fortgeschrittenem Tumor gerechnet werden: Bei den 15-30-Jährigen in unserer Untersuchung hatte das Malignom nur in 1/3 der Fälle die fast immer nur palliativ operablen TNM-Stadien III und IV erreicht, bei den 75-89-Jährigen in über 90 %. Ein Geschlechtsunterschied konnte nicht festgestellt werden.

In den letzten 6 Jahren kamen bei uns dank der verbesserten Diagnostik mit 42,4 % gegenüber 15,1 % in den 10 Jahren zuvor wesentlich mehr Patienten mit den TNM-Stadien I und II zur Operation. Auch Röher (85) beobachtete in den letzten Jahren einen Anstieg der noch radikal operablen Stadien I und II von 20,5 auf 51,5 %.

Besonders eng korreliert die Ausbreitung und Metastasierungsform eines Schilddrüsentumors mit dessen histologischer Differenzierung: Die gut differenzierten Karzinome treten makroskopisch häufig als umschriebene Knoten innerhalb der Schilddrüse in Erscheinung und sind oft von Adenomen oder Strumaknoten nicht zu unterscheiden. Die undifferenzierten Karzinome zeigen dagegen aufgrund ihrer Aggressivität meist schon bei der Diagnosestellung eine diffuse Infiltration der Umgebung. So hatten in unserem Patienten-gut die anaplastischen Tumoren in über 80 %, die differenzierten Tumoren nur in knapp der Hälfte die Schilddrüsenorgangrenze überschritten. Die papillären Karzinome neigen in erster Linie zur Lymphgefäßinvasion und zu Lymphknotenmetastasen, die in bis zu 3/4 der Fälle homolateral und in über 10 % kontralateral nachgewiesen wurden (67)! Infolge dessen manifestieren sich besonders kleine papilläre Karzinome nicht selten erstmalig durch regionäre Lymphknotenmetastasen. Wir fanden bereits bei 70 % der noch intrakapsulär wachsenden papillären Tumoren Lymphknotenabsiedlungen, eine Tatsache, die bei Diskussionen über die Zweckmäßigkeit einer Lymphknotenausräumung berücksichtigt werden sollte.

Auch muß die zum Teil für das papilläre Karzinom empfohlene subtotale Resektion als nicht ausreichend betrachtet werden (siehe auch Seite 141). Die bei den papillären Geschwülsten wesentlich selteneren hämatogenen Absiedlungen überwiegen bei den follikulären Karzinomen. In unserem Krankengut zeigten 75 % der papillären Karzinome regionäre Lymphknoten- und 22 % hämatogene Fernmetastasen, bei den follikulären Karzinomen lagen nur in 22 % Absiedlungen in regionäre Lymphknoten und in 25 % hämatogene Filiae vor.

Nachsorge

Ebenso wichtig wie der operative Eingriff für einen Strumamaligna-Patienten ist die der Histologie und Ausbreitung des Tumors angemessene postoperative Nachsorge. Hierfür ist eine enge intradisziplinäre Zusammenarbeit des Chirurgen mit Nuklearmedizinern, Radiologen, Endokrinologen und Hausarzt erforderlichlich.

In den ersten 1 - 2 Wochen nach der Operation dürfen keine Schilddrüsenhormone, jodhaltigen Medikamente oder Röntgenkontrastmittel gegeben werden, um unter Ausnutzung der endogenen TSH-Stimulation im Ganzkörperszintigramm mit Jod¹³¹ unter Umständen speichernde Metastasen nachweisen zu können. Diese nuklearmedizinische Untersuchung ist entscheidend für die weitere radiologische und endokrinologische Therapie und sollte in Abständen von 3 - 6 Monaten zur rechtzeitigen Erkennung von Metastasen oder Lokalrezidiven wiederholt werden.

Nach Heinze (34) ergeben sich für eine Radiojodtherapie folgende Indikationen:

1. Totale Ausräumung der Restschilddrüse, nachdem zur Vorbereitung einer Jod¹³¹-Therapie von Metastasen so viel Schilddrüsengewebe wie möglich entfernt wurde.

(Denn die Radiojodaufnahme im Tumorgewebe ist unter al-

len Umständen geringer als in normalem Schilddrüsengewebe (43)).

2. Zerstörung eines nicht radikal operablen Jod¹³¹-speichernden Primärtumors
3. Zerstörung des Restparenchyms, wenn unbekannt, ob das ganze Tumorgewebe entfernt wurde
4. Zerstörung des Restparenchyms bei Verdacht auf lymphogene intrathyreoidale Ausbreitung
5. Behandlung von speichernden Lokal- und/oder Fernmetastasen.

Bei der Nachbehandlung unserer Patienten wurde in über der Hälfte der Fälle Jod¹³¹ ausschließlich oder in Kombination mit Kobalt⁶⁰ eingesetzt. Meist erfolgte die Jod¹³¹-Therapie mit einer Dosis zwischen 100 und 200 rad innerhalb der ersten 4-8 Wochen. Eine Nachbehandlung mit ausschließlich Jod¹³¹ wurde bei 37 % der Primärtumoren im Stadium T₀₋₂, dagegen nur in 15 % im Stadium T₃ durchgeführt. Den Einfluß der Nachsorge auf die Prognose konnten wir noch nicht untersuchen, da Jod¹³¹ bei uns erst im letzten Jahrzehnt verstärkt eingesetzt wurde. Allerdings beobachteten wir nach alleiniger Jod¹³¹-Therapie sowohl mehr Lokalrezidive als auch ein häufigeres postoperatives Auftreten von Lymphknoten- und Fernmetastasen als bei kombinierter Anwendung mit Kobalt⁶⁰. Dies deutet darauf hin, daß Jod¹³¹ auf mikroskopisch kleine Tumorherde nicht sicher destruierend wirkt (24). Eine prophylaktische Jod¹³¹-Applikation in therapeutischer Dosis auch ohne Anhalt von Metastasen nach 8-12 Wochen, deren Wert sehr umstritten ist (24, 8), wurde bei keinem unserer Patienten durchgeführt.

Die externe Megavolttherapie wird seit 1960 als Kobalt⁶⁰-Teletherapie unter Einbeziehung der gesamten Lymphabflußwege mittels eines T-förmigen Stehfeldes durchgeführt (32). Sie ist obligat zur Nachbehandlung der entdifferenzierten

Karzinome und Sarkome und ihrer Metastasen, und zwar sowohl nach Freilegung inoperabler Tumoren wie nach Palliativresektionen als auch nach radikaler Thyreoidektomien, ferner bei nicht speichernden Fernmetastasen. Die differenzierten umschriebenen, radikal operierten Schilddrüsenmalignome werden heute im allgemeinen extern nicht nachbestrahlt, ausgenommen nach Ausschöpfung aller Möglichkeiten der Radiojodtherapie.

Bei der Nachbehandlung von undifferenzierten oder nur palliativ operierten Tumoren wurde in unserem Krankengut nie auf eine externe Megavolttherapie verzichtet. Daß auch über 70 % unserer differenzierten Tumoren extern nachbestrahlt wurden, liegt an dem oft fortgeschrittenen Tumorstadium und an der häufigeren Anwendung von Kobalt⁶⁰ in den früheren Jahren. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle betrug die Strahlendosis zwischen 4500 und 6000 rad.

Eine lebenslange Substitution mit Schilddrüsenhormonen ist obligat. Sie bezweckt erstens eine Erzielung einer Euthyreose und zweitens einen wachstumshemmenden Effekt durch Suppression der hypophysären Stimulation der TSH-abhängigen differenzierten Karzinome. Staunton (98) und Cady (8) berichten von einer starken Verbesserung ihrer 5-Jahres-Überlebensrate beim papillären und in geringerem Maße auch beim follikulären Karzinom durch eine Suppression von TSH mit synthetischen Schilddrüsenhormonen. Wir werden in Zukunft der konsequenten Hormontherapie mehr Aufmerksamkeit schenken müssen, da bisher nur knapp die Hälfte unserer Strumamaligna-Patienten postoperativ regelmäßig Schilddrüsenhormone einnahmen.

Prognose

Die Prognose der Struma maligna ist abhängig vom Geschlecht, Alter, Tumorstadium, Geschwulsttyp und von der Therapie.

Frauen haben vor allem vor der Menopause (9) eine bessere Prognose als Männer, wobei der Geschlechtseinfluß bei den differenzierten Tumoren wesentlich ausgeprägter zur Geltung kommt als bei den undifferenzierten (50, 35, 15). Es wird ein wichtiger Einfluß der Geschlechtshormone angenommen, so daß bei rezidivierenden und metastasierenden Schilddrüsenmalignomen bereits Versuche einer Östrogenanwendung unternommen wurden.

Obwohl man bei vielen menschlichen Tumoren mit einer schlechteren Prognose in älteren Patientengruppen rechnen muß, zeigt kaum ein anderer Tumor einen solchen Anstieg der Mortalität mit dem Alter wie die Struma maligna. So überlebten von unseren Patienten unter 30 Jahren alle, von den 60-75-Jährigen dagegen nur jeder 7. die Operation um mehr als 5 Jahre. Größtenteils ist dies auf das fast ausschließliche Vorkommen von relativ weniger malignen Tumorformen bei den Jüngeren zurückzuführen. Darüberhinaus zeigen die Schilddrüsenmalignome aber auch noch bei gleicher Histologie (52, 50), ja sogar bei gleicher Histologie und gleichem TNM-Stadium (24) in der Jugend, einen besseren Verlauf.

Sehr entscheidend auf die Prognose eines Struma maligna-Patienten wirkt sich auch das Tumorstadium zur Zeit der Operation aus. Die 5-Jahresüberlebensrate korreliert sehr eng mit der lokalen Ausbreitung des Primärtumors und geht bei Vorliegen von Fernmetastasen stark zurück. Regionale Lymphknotenmetastasen verschlechtern die Prognose überraschenderweise nur gering (50, 60). Manche Autoren beobachteten bei differenzierten Tumoren sogar einen günstigen Einfluß von lymphogenen Tumorabsiedlungen auf die Mortalität (8, 41). Dies läßt sich allerdings aufgrund unserer Untersu-

chungen nicht bestätigen. Von unseren Patienten mit einem kleinen solitären Primärtumor lebten zwei Drittel, von den mit Tumorbefall der Schilddrüsumgebung nur ein Drittel länger als 5 Jahre. Lag eine Infiltration lebenswichtiger Strukturen vor so starb jeder Kranke innerhalb von 5 Jahren. Malignome mit ossären Tochtergeschwülsten führten in über der Hälfte, solche mit pulmonalen Filiae in fast drei Viertel der Fälle innerhalb eines Jahres zum Tode.

Der wichtigste Parameter für die Prognose ist jedoch die histologische Differenzierung des Tumors. Das papilläre Karzinom bietet mit 80 % 5-Jahresüberlebensrate die besten Überlebenschancen (Tabelle 60). Selbst Patienten mit bereits hämatogener Tumorabsiedlung überlebten in unserer Studie die Operation in 50 % um über 5 Jahre. Beim follikulären Karzinom mit einer durchschnittlichen 5-Jahresüberlebensrate von 66 % in der Literatur (Tabelle 60), sollte man streng zwischen dem gut differenzierten Typ und dem gering differenzierten Typ unterscheiden. Der gut differenzierte Typ wies in unserer Untersuchung mit 50 % eine mehr als doppelt so hohe 5-Jahresüberlebensrate auf wie der weniger gut differenzierte Typ mit 23 %. Eine extrem schlechte Prognose haben die undifferenzierten Schilddrüsenmalignome. Selbst in den bei dieser histologischen Form sehr seltenen Fällen, in denen der Tumor bei der Operation noch auf die Schilddrüse begrenzt und damit sicher radikal entfernbar war, verstarben drei Viertel aller Patienten in den ersten 5 Jahren. Wies ein Patient bereits Fernmetastasen auf, erlag er spätestens nach 9 Monaten dem Tumor.

Für die wohl nicht ganz befriedigenden 5-Jahresüberlebensraten von 61,5 % für das papilläre, 38,7 % für das follikuläre und 6,9 % für das anaplastische Karzinom in unserer Klinik sind vor allem das fortgeschrittene Tumorstadium in der Mehrzahl unseres Krankenguts aus dem oberbayerischen Struma-Endemiegebiet und die vor 1970 nur sel-

ten geübte Thyreoidektomie mit konsequenter Nachbehandlung verantwortlich.

Tabelle 60. Prognose bei Struma maligna in Abhängigkeit von der Histologie (5-Jahresüberlebensraten)
(A = Österreich, F = Frankreich, D = Deutschland)

Autor	Nation	Anzahl der Pa- tienten	5-Jahresüberlebensrate		
			papill.	follik.	undiff.
Keminger (52)	A	653	80 %	78 %	28 %
Fujimore (23)	Japan	648	80 %	71 %	0 %
Woolner (105)	USA	633	92 %	85 %	1 %
Russel (87)	USA	570	82 %	73 %	--
Lacour (58)	F	494	85 %	--	4 %
Kaarle (50)	Finnl.	227	76 %	48 %	12 %
Riccabona (81)	A	201	--	69 %	14 %
eigene Erg.	D	193	64 %	39 %	7 %

Die notwendige Verbesserung der Prognose von bösartigen Schilddrüsenerkrankungen ist unseres Erachtens nur möglich durch eine Intensivierung der Frühdiagnostik, ein dem einzelnen Kranken angepaßtes radikales operatives Vorgehen und nicht zuletzt durch eine - auch unter Berücksichtigung von Reinterventionen-Vertiefung der interdisziplinären Zusammenarbeit mit Ausschöpfung aller weiteren therapeutischen Möglichkeiten. Daher sollte in Zukunft auch die Nachsorge der nach einheitlichen Richtlinien nachzuuntersuchenden und gegebenenfalls erneut zu behandelnden Patienten konsequenter beachtet werden.

Um eine lückenlose postoperative Kontrolle über Jahre hinweg zu gewährleisten, müssen die Patienten in einer Struma maligna-Kartei erfaßt und in regelmäßigen Abständen einbestellt werden.

Aus unserer Studie ergibt sich eindeutig der prognostisch günstige Effekt einer rechtzeitigen Rezidivoperation. Es ist eminent wichtig, dafür den richtigen Moment nicht zu versäumen.

Die meisten Patienten suchen den Arzt jedoch erst dann aus eigenem Antrieb auf, wenn sie eine erhebliche Verschlechterung ihres Leidens vor sich und ihrer Umgebung nicht mehr verbergen können. Mit einer dringlich einzurichtenden interdisziplinären Struma maligna-Sprechstunde müßte es bei routinemäßiger Anwendung der radikalen Thyreoidektomie mit nachfolgender Ganzkörperszintigraphie und einer gegebenenfalls indizierten nuklearmedizinischen Therapie gelingen, die Prognose unserer Patienten, die zur Zeit leider noch unter den Angaben in der Literatur liegt, weiter zu verbessern.

5. Zusammenfassung

Vom 1.1.1960 - 31.12.1975 wurden in der Chirurgischen Universitätsklinik München 193 Patienten, 127 Frauen und 66 Männer, an einer histologisch gesicherten Struma maligna operiert. In 184 Fällen handelte es sich um eine primär von der Schilddrüse ausgehende Geschwulst, in 9 um eine Metastase eines anderen Primärtumors. Das Durchschnittsalter der Frauen lag bei 55,3 und das der Männer bei 60 Jahren.

Anamnese

Bei jedem 5. Patienten war die Struma schon länger als 10 Jahre bekannt. Das häufigste (76 %) und meist auch das erste (74,6 %) Symptom des Malignoms war das vorwiegend schnelle (56 %) Wachstum der Schilddrüse. Bei Vorliegen der typischen Struma maligna-Symptome wie Husten (6,2 %), Heiserkeit (22,2 %) und Hals-Ohren-Hinterhauptschmerzen (22,2 %) hatte der Tumor in über 75 % bereits die Organ-grenze überschritten.

Klinik und Diagnostik

Bei 80 % der Patienten lag eine Struma Grad II-III vor, die meist multinodulär (63,8 %) und derb bis ausgesprochen hart (87,4 %) war.

Die bei 72 % der Patienten durchgeführte Schilddrüsenszintigraphie ergab in 77,6 % kalte, in 3,8 % warme und in ebenfalls 3,8 % kalte und warme Knoten. Bei 23,5 % angefertigten Ganzkörperszintigrammen speicherte präoperativ nur etwa die Hälfte (42,9 %) der röntgenologisch festgestellten Fernmetastasen. Postoperativ reicherten bis auf die Tochtergeschwülste eines papillären und eines follikulär differenzierten Primärtumors auch die übrigen Metastasen Jod an.

Die BKS war bei 81 % erhöht und die Elektrophorese in 78 % pathologisch. Von den 64 Patienten mit Angaben über die Schilddrüsenfunktion waren je 11 % hyper- bez. hypothyreot.

Von an 40 Patienten vorgenommenen Feinnadelpunktionen war das Ergebnis in 23,9 % falsch negativ und in 4,3 % unklar. Bei 26 Probeexzisionen ergaben 26,9 % keinen Hinweis auf ein Malignom. Alle 23 Lymphknotenexstirpationen brachten eine Bestätigung des Tumorverdachts.

20 % der Patienten hatten bereits präoperativ eine Nervus recurrens-Parese.

Röntgenologisch fiel in 74,2 % eine Verdrängung und in 56,7 % eine Stenosierung der Trachea auf. Relativ häufig (39,2 %) lag ein substernaler Anteil vor.

Nach Abschluß der präoperativen Diagnostik war nur bei 54,3 % der noch nicht an einer Struma maligna operierten Patienten die Diagnose Schilddrüsenmalignom weitgehend gesichert.

Operation

Von den in 78 Fällen durchgeführten Schnellschnitten fiel jeder 5. (20,5 %) falsch negativ aus.

Als Ersteingriffe wurden 134 Struma maligna-Erstbehandlungen bei spätestens intraoperativ gestellter Diagnose und 25 bei erst postoperativ gestellter Diagnose, 14 Nachresektionen, 14 Rezidiveingriffe und 6 Probeexzisionen durchgeführt.

Bei 44 % aller Patienten wurde eine Thyreoidektomie vorgenommen. 34 mal wurde die Schilddrüsenoperation mit einer funktionellen und 6 mal mit einer radikalen neck.diss. kombiniert. Es wurde in 39 Fällen eine erweiterte, aber nie eine ultraradikale Operation durchgeführt.

Insgesamt konnte nur in 45 % der neu entdeckten Fälle die Geschwulst vollständig entfernt werden.

Postoperativer Aufenthalt

Der postoperative Krankenhausaufenthalt dauerte im Durchschnitt 9,5 Tage. Komplikationen traten bei 24 % der Patienten auf. Die akzidentelle Schädigung des Nervus recurrens lag nach gezielter Nervendarstellung bei nur 3,7 %, im allgemeinen Durchschnitt aber bei 8,9 %. Eine Tetanie entwickelte sich in 5,5 %. Die postoperative Letalitätsrate betrug 8,8 %.

TNM-Stadium

Nur bei 33,7 % der Patienten war der Tumor noch auf die Schilddrüse begrenzt. In den letzten 6 Jahren hat sich der Anteil der niedrigen TNM-Stadien I und II von 15,1 auf 42,4 % erhöht. Je älter ein Patient war, desto häufiger ergab sich ein fortgeschrittenes Stadium.

Histologie

In 40,4 % lag ein follikuläres, in 27,3 % ein anaplastisches, in 21,3 % ein papilläres, in 3,6 % ein medulläres Schilddrüsenkarzinom, in je 1 % ein Plattenepithelkarzinom oder Fibrosarkom, in 0,5 % ein malignes Lymphom und in 4,7 % eine Metastase eines anderen Primärtumors vor.

Die relative Häufigkeit der einzelnen Geschwulstformen hing ab vom Geschlecht, Alter und von der eigenen oder familiären Strumavorgeschichte.

In den letzten 6 Jahren kam ein undifferenziertes Karzinom wesentlich seltener (22,2 %) als in den 10 Jahren zuvor (40,9 %) zur Operation, hingegen ein papilläres Karzinom viel häufiger (28 % gegenüber 12,1 %).

Eine enge Beziehung wurde auch zwischen der Tumorausbreitung und der Histologie gefunden: Das follikuläre und das papilläre Karzinom unterschieden sich bei etwa gleicher lokaler Ausbreitung durch die beim follikulären Typ etwas höheren hämatogenen Fernmetastasierungsrate und die beim papillären Typ wesentlich häufigere lymphogene Metastasierung. Das undifferenzierte Karzinom hatte in 83 % bereits die Organgrenze überschritten, in 64 % Lymphknotenmetastasen und in 32 % hämatogene Fernmetastasen gesetzt.

Nachsorge

Bei 119 Patienten wurde die Tumorthherapie postoperativ wie folgt fortgesetzt: 26 mal mit J^{131} , 56 mal mit Co^{60} und 37 mal mit beidem. Bei nur palliativ operierten oder undifferenzierten Tumoren wurde nie auf Co^{60} verzichtet. Die angewandte J^{131} -Dosis betrug in zwei Drittel der Fälle 100-200 m Ci und die Co^{60} -Dosis meist 4500-6000 rad im Struma-T-Feld (85 %).

Die Substitution der Schilddrüsenhormone erfolgte meist mit 20-100 μ Trijodthyronin pro die.

Rezidive

In 37 Fällen wurden Lokalrezidive, in 21 Lymphknotenrezidive und in 24 postoperativ aufgetretene Fernmetastasen bekannt. Die Häufigkeit und Art der Rezidive war je nach dem vorausgegangenen Eingriff (bei radikal operierten Patienten waren Fernmetastasen nach totaler Strumektomie nur halb so häufig wie nach subtotaler), der postoperativen Nachbehandlung (bei kombinierter J^{131} und Co^{60} -Therapie waren Lymphknotenmetastasen wesentlich seltener als bei alleiniger J^{131} -Therapie), der Histologie (beim follikulären Karzinom überwogen mit 22 % die Lokalrezidive, beim papillären mit 27 % die Lymphknotenrezidive) und dem Geschlecht (bei Män-

nern traten doppelt so oft Fernmetastasen auf) verschieden.

Prognose

Die durchschnittliche 5-Jahresüberlebensrate bei primärer Struma maligna lag bei 27,8 %, wobei die Frauen mit 30,7 % besser abschnitten als die Männer mit 22,2 %. Auch waren die 5-Jahresüberlebenschancen umso besser je jünger der Patient war (bei 30-45-Jährigen 50 %, bei 60-75-Jährigen 15,4 %). Die Prognose wurde von der histologischen Differenzierungsform noch mehr beeinflußt als von dem Tumorausbreitungsstadium: Selbst bei den geringen Tumorstadien T_{0-2} war die 5-Jahresüberlebensrate bei undifferenziertem Karzinom nur 25 % gegenüber 100 % beim papillären. Patienten mit Fernmetastasen verstarben bei undifferenziertem Primärtumor ohne Ausnahme in den ersten 9 Monaten, während bei differenziertem Tumor z.T. noch 10 Jahre und länger lebten. Insgesamt gesehen hatte das papilläre Karzinom mit 61,5 % und das gut differenzierte follikuläre mit 50 % vor dem gering differenzierten follikulären mit 23 % und dem undifferenzierten mit 6,9 % eine wesentlich bessere 5-Jahresüberlebensrate.

Rezidiveingriffe verbesserten eindeutig die Prognose von Patienten mit differenzierten Tumoren.

Reinterventionen

35 Patienten (19 % der primären SM-Fälle) waren im Durchschnitt 17 Jahre vor dem 1. Struma maligna-Eingriff an einer benignen Struma operiert worden. Bei ihnen fand sich mit 63 % das follikuläre Karzinom auffallend häufig.

24 Patienten (13 % der primären SM-Fälle) wurden bis zu 3 mal an einem malignen Rezidiv operiert. Dabei wurde 4 mal der Übergang eines differenzierten Karzinoms in ein anaplastisches beobachtet. Komplikationen traten bei diesen Ope-

rationen nicht häufiger auf als bei Ersteingriffen.

An 22 Patienten wurden Sekundäreingriffe vorgenommen. Der Abstand zur Erstoperation betrug im Durchschnitt 11 Tage und bei auswärtiger Voroperation 76 Tage. Bei fast jedem 4. Eingriff ergaben sich, meist infolge der Unübersichtlichkeit des Operationsfeldes, Komplikationen.

Bestrahlung

7 Patienten (3,8 % der primären SM-Fälle) waren im Durchschnitt 28,7 Jahre vor Auftreten der Struma maligna in der Halsgegend bestrahlt worden. Bei dieser Gruppe war das papilläre Karzinom mit 42,8 % relativ häufig.

Hyperthyreose

10 Patienten waren vor oder zur Zeit der Operation hyperthyreot. Hierbei wurde die Struma maligna in 7 Fällen (70 %) erst postoperativ erkannt und es lag mit 80 % auffallend häufig ein follikuläres Karzinom vor.

Histologische Nachkontrolle

Durch die histologische Nachkontrolle aller Präparate gelang es mit Hilfe der neuen WHO-Klassifikation von 1974 die ursprünglich mit einer reichhaltigen Nomenklatur versehenen Malignome mit Ausnahme weniger auch bei der Revision unklarer Fälle einfacher und klarer einzuteilen.

6. Anhang

Statistik, Tabellen

A. Untersuchung auf tendentielle Zunahme der differenzierten Tumoren von 1961-1975 mithilfe des Tests auf Trend (Anteil der differenzierten Tumoren in %)

1961	0,00 %	1966	69,30 %	1971	80,00 %
1962	40,00 %	1967	28,56 %	1972	78,57 %
1963	42,86 %	1968	57,14 %	1973	87,50 %
1964	50,00 %	1969	42,86 %	1974	76,19 %
1965	87,50 %	1970	72,22 %	1975	64,51 %

Hypothese: Anteil der differenzierten Tumoren nimmt nicht zu gegen die Alternative einer Zunahme.

T = Anzahl der Fehlorderungen: 28,5

n = 15

p (T = 29) = 0,010

Hypothese ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 1 % zu verwerfen, d.h. ein positiver Trend ist statistisch signifikant gesichert!

- b. Vergleich der Häufigkeit der papillären Karzinome (%)
in den Jahren 1960-1969 (x_1) und in den Jahren 1970-
1975 (x_2) mit Hilfe des t-Tests

x_1	x_2
1960 53,33	1970 27,78
1961 0,0	1971 10,0
1962 20,0	1972 42,85
1963 0,0	1973 29,17
1964 0,0	1974 33,33
1965 12,5	1975 32,26
1966 15,38	
1967 14,28	
1968 28,56	
1969 0,0	

$$n_1 = 10$$

$$n_2 = 6$$

$F = s_1^2 / s_2^2$	1,32
---------------------	------

(1) $\sum x$	124,05	175,39
(2) $\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$	12,41	29,22
(3) $(\sum x)^2$	15388,40	30761,65
(4) $\sum x^2$	2923,48	5710,33
(5) $\frac{(\sum x)^2}{n}$	1538,84	5126,99
(6) SAQ	1384,64	583,39
(7) $s^2 = \frac{SAQ}{n-1}$	153,85	116,68
(8) $s = \sqrt{s^2}$	12,4	10,8
(9) $s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$	3,92	4,41

(10) $\bar{d} = \bar{x}_1 - \bar{x}_2$	- 16,81
(11) $n_1 + n_2$	16
(12) $n_1 \cdot n_2$	60
(13) $\frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2}$	0,27
(14) $SAQ = SAQ_1 + SAQ_2$	1968,03
(15) $\frac{SAQ}{n_1 + n_2 - 2}$	140,57
(16) $(13) \cdot (15)$	37,95
(17) $\sqrt{(16)}$	6,16
(18) $t = \frac{(10)}{(17)}$	2,73
(19) $n_1 + n_2 - 2$	14

p=0,017

- Vergleich des Anteils der unter 45-Jährigen am Gesamt-patientengut (%) in den Jahren 1960-1969 (x_1) und in den Jahren 1970-1975 (x_2) mit Hilfe des t-Tests

x_1	x_2
1960 0,0	1970 11,22
1961 0,0	1971 20,0
1962 20,0	1972 28,57
1963 14,29	1973 33,33
1964 16,67	1974 33,33
1965 12,5	1975 32,25
1966 23,08	
1967 14,29	
1968 28,57	
1969 0,0	

$$n_1 = 10$$

$$n_2 = 6$$

$F = s_1^2 / s_2^2$	2,65
---------------------	------

(1)	$\sum x$	129,40	169,00
(2)	$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$	12,94	28,28
(3)	$(\sum x)^2$	16744,36	28798,09
(4)	$\sum x^2$	2591,47	4971,81
(5)	$\frac{(\sum x)^2}{n}$	1674,44	4799,68
(6)	SAQ	917,03	172,13
(7)	$s^2 = \frac{SAQ}{n-1}$	101,89	34,43
(8)	$s = \sqrt{s^2}$	10,09	5,87
(9)	$s_x = \frac{s}{\sqrt{n}}$	3,19	2,39

(10)	$\bar{d} = \bar{x}_1 - \bar{x}_2$	-15,4
(11)	$n_1 + n_2$	16
(12)	$n_1 \cdot n_2$	60
(13)	$\frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2}$	0,27
(14)	$SAQ = SAQ_1 + SAQ_2$	1089,16
(15)	$\frac{SAQ}{n_1 + n_2 - 2}$	77,8
(16)	$(13) \cdot (15)$	21,01
(17)	$\sqrt{(16)}$	4,58
(18)	$t = \frac{(10)}{(17)}$	3,35
(19)	$n_1 + n_2 - 2$	14

$$\underline{\underline{p < 0,01}}$$

D. Vergleich der mittleren postoperativen Überlebenszeiten (in Monaten) bei differenzierten Tumoren mit (x_1) und ohne (x_2) Rezidivoperationen mit Hilfe des t-Tests

x_1		x_2	
1	0,25	21	60
60	0,5	25	60
60	1	25	60
60	2,5	26	60
60	4	38	60
60	5	40	60
29	6	44	60
42	7	54	60
60	7	59	60
60	8	59	60
60	8	60	60

$$n_1=11$$

$$n_2=13$$

$F = s_1^2 / s_2^2$	0,54
---------------------	------

(1)	Σx	556	1167,25
(2)	$\bar{x} = \frac{\Sigma x}{n}$	50,55	35,37
(3)	$(\Sigma x)^2$	309136,0	1362472,5
(4)	Σx^2	31430,0	60950,56
(5)	$\frac{(\Sigma x)^2}{n}$	28103,27	41287,05
(6)	SAQ	3326,73	19663,51
(7)	$s^2 = \frac{SAQ}{n-1}$	332,67	614,48
(8)	$s = \sqrt{s^2}$	18,24	24,79
(9)	$s_{\bar{x}} = \frac{s}{n}$	5,49	4,32

(10)	$\bar{x} = \bar{x}_1 - \bar{x}_2$	-15,18
(11)	$n_1 + n_2$	44
(12)	$n_1 \cdot n_2$	363
(13)	$\frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2}$	0,12
(14)	$SAQ = SAQ_1 + SAQ_2$	22990,24
(15)	$\frac{SAQ}{n_1 + n_2 - 2}$	547,39
(16)	$(13) \cdot (15)$	65,69
(17)	$\sqrt{(16)}$	8,1
(18)	$t = \frac{(10)}{(17)}$	1,87
(19)	$n_1 + n_2 - 2$	42

$$\underline{\underline{p=0,01}}$$

7. Literaturverzeichnis

1. Arnold, J., S. Pinsky, Y. Ryo, L. Frohman, A. Schneider, M. Favus, M. Stachura, M. Arnold, M. Colman
 ^{99m}Tc -pertechnate thyroid scintigraphy in patients pre-disposed to thyroid neoplasms by prior radiotherapy to head and neck
 Radiology 115 (1975) 653
2. Attie, J.N., R.A. Khafif
 Preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy
 Amer. J. Surg. 130 (1975) 399
3. Bay, V.
 Schilddrüse
 In: Lindenschmidt, T.O.: Pathophysiologische Grundlagen der Chirurgie 2. Aufl.
 Stuttgart: Thieme 1975, S. 643
4. Black, B.M., T.A. Kirk, L.B. Woolner
 Multicentricity of papillary adenocarcinoma of thyroid: Influence on treatment
 J. Clin. Endocrinol. Metabol. 20 (1960) 130
5. Bokelmann, D., D. Dörr, F. Lindner, B. Oellers, H.D. Röher, H. Rudolph, F.A. Trumm
 Zur Pathologie und Therapie der Struma maligna
 Dtsch. Med. Wschr. 95 (1970) 666
6. Borm, D., B. Fleischer
 Der kalte Schilddrüsenknoten
 Dtsch. Med. Wschr. 102 (1977) 717
7. Brown, L., S. Kantounis
 The thyroid nodule
 Amer. J. Surg. 129 (1975) 532

3. Cady, B., C.E. Sedgwick, W.A. Meissner, J.R. Bookwalter, V. Romagosa, J. Werber
Changing clinical, pathologic, therapeutic and survival patterns in differentiated thyroid carcinoma
Ann. Surg. 184 (1976) 541
9. Campbell, D.J., R.H. Sage
Thyroid cancer: twenty year's experience in a general hospital
Brit. J. Surg. 62 (1975) 207
10. Clark, L.R., M.L. Ibanez, E.C. White
What constitutes an adequate operation for carcinoma of the thyroid?
Arch. Surg. 92 (1966) 23
11. Correa, P., C. Cuello, H. Eisenberg
Thyroid cancer
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1969, S. 81
(UICC Monogr. Ser. 12)
12. Crile, G.
Late results of treatment for papillary cancer of the thyroid
Ann. Surg. 160 (1964) 178
13. Dietz, R.
Beitrag zur Differentialdiagnostik der Struma maligna Strahlentherapie 150 (1975) 22
14. Dobyns, B.M., G.E. Sheline, J.B. Workman, E.A. Tompkins, W.M. McConahey, D.V. Becker
Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of cooperative thyreotoxicosis therapy follow-up study
J. Clin. Endocrinol. Metabol. 38 (1974) 976
15. Doll, R.
Thyroid cancer
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1969, S. 309
(UICC Monogr. Ser. 12)

16. Doniach, J.
Aetiological consideration of thyroid carcinoma
Monogr. Neoplast. Dis. Var. Sites 6 (1970) 55
17. Egloff, B.
Bösartige Schilddrüsengeschwülste mit besonderer Berücksichtigung maligner Rezidive primär gutartiger Kröpfe
Schweiz. Med. Wschr. 91 (1961) 424
18. Einhorn, J., S. Franzen
Thin-needle biopsy in the diagnosis of thyroid disease
Acta Radiol. 58 (1962) 321
19. Elliott, R.H. jr., V.K. Frantz
Metastatic carcinoma masquerading as primary thyroid cancer
Ann. Surg. 151 (1960) 551
20. Emrich, D.
Ergebnisse der Radiotherapie der Struma maligna
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 70 (1964) 870
21. Fransilla, K.O.
Value of histologic classification of thyroid cancer
Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. A, Suppl. 225 (1971) 1
22. Fuchsig, P., K. Keminger
Chirurgie der Schilddrüse
In: Oberdisse, K., E. Klein: Die Krankheiten der Schilddrüse
Stuttgart: Thieme 1967
23. Fuijmorì, M., D.J. Jussawalla, F.R. Pilheu, A. Rakov
Thyroid cancer
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1969, S. 315 (UICC Monogr. Ser. 12)
24. Glanzmann, C., W. Horst, U.M. Lütolf
Therapie und Prognose der Struma maligna
Therapiewoche 27 (1977) 59

25. Gley, E.
Sur les effets de l'exstirpation du corps thyroïde
Compt. Rend. Biol. 3 (1891) 551
26. Halsted, W.S.
The operative story of goiter
John Hopkins Hosp. Rep. 19 (1920) 17
27. Hamburger, S.W., M.G. Ciborski, S. Dahiya
Surgical management of thyroid carcinoma
Bull. Sinai Hosp. Detroit 24 (1976) 3
28. Hardy, J.D.
Complications of thyroid and parathyroid surgery
In: Artz, C.P., J.D. Hardy: Management of surgical complications 3.ed.
29. Heberer, G., U. Fiedel, O. Giersberg, B. Günther
Die operative Behandlung der Schilddrüsenerkrankungen
Therapiewoche 30 (1972) 2346
30. Hedinger, C.
Thyroid cancer
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1969
(UICC Monogr. Ser. 12)
31. Hedinger, C., L.H. Sobin
Histological typing of thyroid tumors
Geneva: World Health Organ. 1974, p. 17
32. Heinze, H.G., H.W. Pabst
Struma maligna: 3-, 5- und 8-Jahresergebnisse bei 259
Fällen
Strahlentherapie 139 (1970) 656
33. Heinze, H.G., H. Pichlmaier
Diagnostik und Therapie der Struma maligna
Internist 13 (1972) 148
34. Heinze, H.G.
Therapie der Schilddrüsenmalignome
Dtsch. Med. Wschr. 98 (1973) 996

35. Heinze, H.G., E. Schineis
Malignomas of thyroid gland. Treatment-results in 305 patients
Strahlentherapie 152 (1976) 114
36. Heitz, P., H. Moser, I.J. Staub
Thyroid cancer. A study of 573 thyroid tumors and 161 autopsy cases observed over a thirty-year period
Cancer 37 (1976) 2329
37. Hempelmann, L.H., J.W. Pifer, G.J. Berke et al.
Neoplasms in persons treated with X-rays in infancy for thymic enlargement
J. Natl. Cancer Inst. 38 (1967) 317
38. Herfart, C.
Chirurgische Therapie des Schilddrüsenkarzinoms
Therapiewoche 27 (1977) 47
39. Hermanek, P., H. Bunte
Die intraoperative Schnellschnittuntersuchung, Methoden und Konsequenzen
München, Berlin, Wien: Urban & Schwarzenberg 1972, S. 201
40. Hill, L.D., H. Kellog, J.H. Crampden, H.W. Jones, J.W. Barker
Changing management of carcinoma of the thyroid
Amer. J. Surg. 108 (1964) 175
41. Hirabayashi, R.N., S. Lindsay
A statistical study of 390 patients
J. Clin. Endocrinol. Metabol. 21 (1961) 1596
42. Hochleitner, R.
Die Zytodiagnostik von Schilddrüsenerkrankungen
München, Med. Diss. 1974
43. Höfer, R.
Radiojodtherapie des Schilddrüsenkarzinoms
Therapiewoche 27 (1977) 53

44. Huber, P., G. Riccabona
Die Lebensaussichten der malignen Strumen
Wien. Med. Wschr. 119 (1969) 143
45. Jadoul, D., C. Glanzmann, U. Lütolf, P. Hahnloser
Die kombinierte chirurgisch-radiotherapeutische Behandlung des papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinoms
Helv. Chir. Acta 43 (1976) 655
46. Jereb, B., J. Stjernswärd, T. Löwhagen
Anaplastic giant-cell carcinoma of thyroid
Cancer 35 (1975) 1293
47. Johnston, I.D.A.
The surgery of thyroid cancer
Brit. J. Surg. 62 (1975) 765
48. Junginger, T., H. Finsterer, H. Pichelmaier, F. Spelsberg, R. Hochleitner
Die Zytodiagnostik der Schilddrüsenerkrankungen
Med. Klin. 67 (1972) 1584
49. Junginger, T., H. Pichelmaier
Struma maligna
In: Heberer, G., G. Hegemann: Indikation zur Operation
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1974, S. 339
50. Kaarle, O.F.
Prognosis of thyroid carcinoma
Cancer 36 (1975) 1138
51. Kampshoff, E., J. Birk
Kontrolle und Nachbehandlung operierter Struma maligna-Patienten
Therapiewoche 27 (1977) 1
52. Keminger, K., K. Dinstl, D. Depisch
Struma maligna
In: Kärcher, K.H.: Krebsbehandlung als interdisziplinäre Aufgabe
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1975, S. 350

53. Kocher, T.
Ueber Kropfexstirpation und ihre Folgen
Arch. Klin. Chir. 29 (1883) 254
54. Köle, W., E. Suchanek, O. Eber
Seltene Koinzidenz einer Hyperthyreose mit Struma maligna
Chirurg 44 (1973) 55
55. Kølendorf, K., J.B. Hansen, L. Engberg, T.F. and J. Lindenberg
Fine needle and open biopsy in thyroid disorders
Acta Chir. Scand. 141 (1975) 20
56. Kreyszig, E.
Statistische Methoden und ihre Anwendungen
Göttingen: Van den Hoeck und Rupprecht 1975, S. 218; 339
57. Krisch, K., R. Jakesz, W. Erd, M.B. Klement, W. Feigl, H. Sinzinger, A. Laczkovics
Punktatzytologie benigner und maligner Schilddrüsenveränderungen
Münch. Med. Wschr. 118 (1976) 1382
58. Lacour, J., R. Gerard-Merchant, J. Genin
Diagnostic et traitement des cancers thyroïdiens primitifs
J. Chir. 92 (1966) 331
59. Lahey, F.H., W.B. Hoover
Injuries to the recurrent laryngeal nerve in thyroid operations
Ann. Surg. 108 (1938) 545
60. Letton, A.H.
Thyroid cancer
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1969
(UICC Monogr. Ser. 12)
61. Liechty, R.D., P.T. Stoffel, D.E. Zimmerman, S.G. Silverberg
Solitary thyroid nodules
Arch. Surg. 112 (1977) 59

62. Lindhal, F.
Papillary thyroid carcinoma in Denmark 1943-68
Acta Chir. Scand. 141 (1975) 499; 504
63. Lindsay, S., C.W. Nichols, I.L. Chaikoff
Induction of benign and malignant thyroid neoplasms in the rat
Arch. Pathol. 81 (1966) 308
64. Löhrs, U.
Die pathologische Anatomie der Struma maligna
Chirurg 47 (1976) 413
65. Meadow, P.M.
Thyroid nodules
Sympos. Oak Ridge Inst. Nucl. Stud., US Atom. Comm.,
Oak Ridge, Tennessee 1962, p. 296
66. McCannon, J.K., C. v. Westarp, R.J. Mitchell
Follicular carcinoma of the thyroid with functioning metastases and clinical hyperthyroidism
Canad. Med. Assoc. J. 112 (1975) 725
67. Meissner, W.A., S. Warren
Tumors of the thyroid gland
Washington: Arm. Forc. Inst. Pathol. 1969, p. 1
68. Mikulicz, J.
Beitrag zur Operation des Kropfes
Wien. Med. Wschr. 36 (1886) 1
69. Modan, B., D. Baidatz, H. Mart et al.
Radiation induced head and neck tumors
Lancet. 1 (1974) 277
70. Müller, W.
Die Plasmaeiweißkörper
In: Begeman, H.: Handbuch der Inneren Medizin 5. Aufl.
Bd. 2 Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1968,
S. 35

71. Mustard, R.A.
Surgery in the management of the thyroid cancer
Proc. 18th Clin. Conf. "thyroid cancer"
Ontario Cancer Treatment and Research Foundation, Toronto-Ontario 1973, p. 66
72. Naegeli, T.
Kropf und Krebs mit besonderer Berücksichtigung der Prophylaxe
Strahlentherapie 34. Sonderbd (1956) 115
73. Neracher, H., C. Hedinger
Klassifizierung der Schilddrüsenmalignome nach der Nomenklatur der WHO 1974
Schweiz. Med. Wschr. 105 (1975), 1000; 1052
74. Paloyan, E., A.M. Lawrence, M.H. Brooks, J.R. Pickleman
Total thyroidectomy and parathyroid autotransplantation for radiation-associated thyroid cancer
Surgery 80 (1976) 70
75. Pifer, J.W., L.H. Hempelmann
Radiation induced thyroid carcinoma
Ann. New York Acad. Sci. 114 (1964) 838
76. Poppe, H., A. Gregl, P. Doering, H. Schoen, H. Voith
Klinik und Therapie der bösartigen Schilddrüsenschwülste
Strahlentherapie 49 Sonderbd (1962) 42
77. Raith, L., D. Locher, D. Engelhart, H.I. Karl
Thyreotoxische Krise bei Schilddrüsenmalignom
Internist 11 (1970) 146
78. Ramseier, E.W., R. Berchtold
Über die Rekurrensgefährdung bei Strumektomie und Thyreoidektomie
Helv. Chir. Acta 42 (1975) 85
79. Ranke, E.
Komplikationen nach Schilddrüsenoperationen
Münch. Med. Wschr. 114 (1972) 341

80. Refetoff, S., J. Harrison, B.T. Karantilski, E.L. Kaplan, J.J. DeGroot, C. Bekermann
Continuing occurrence of thyroid carcinoma after irradiation to the neck in infancy and childhood
New England J. Med. 292 (1975) 171
81. Riccabona, G.
Die endemische Struma
München, Berlin, Wien: Urban & Schwarzenberg 1972, S. 91
82. Riddell, V.
Thyroidectomy: prevention of bilateral recurrent nerve palsy
Brit. J. Surg. 57 (1970) 1
83. Robinson, E., Y. Horn, A. Hochmann
Incidence of cancer in thyroid nodules
Surg. Gynec. Obstetr. 123 (1966) 1024
84. Röher, H.D., H. Rudolph, H. Wunsch, J. Griep
Der szintigraphisch kalte Knoten der Schilddrüse als Malignomverdacht und seine tatsächliche Bestätigung
Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum (1972) 191
85. Röher, H.D., R. Nievergelt, R. Wahl
Zur Behandlung bösartiger Schilddrüsentumoren
Münch. Med. Wschr. 119 (1977) 603
86. Röher, H.D., R. Wahl, U.F. Soyka
Struma maligna: Symptome-Differentialdiagnostik-Operationsverfahren und Nachbehandlung
Langenbecks Arch. Chir. 334 (1973) 473
87. Russel, W.O., M.L. Ibanez, R.L. Clark
Thyroid carcinoma
Cancer 16 (1963) 1425
88. Sachinder, S.H., T.L. Pyong
Postthyroidectomy hypoparathyroidism
Amer. Surg. 42 (1973) 930

89. Saegesser, M.
Das maligne Schilddrüsenpapillom
Schweiz. Rdsch. Med. 62 (1973) 1048
90. Saenger, E.L., F.N. Silverman, T.D. Sterling et al.
Therapeutic irradiation for benign conditions in
childhood
Radiology 74 (1960) 889
91. Safa, A.M., O.P. Schumacher, A. Rodriguez-Antunez
Long-term follow-up results in children and adolescents
treated with radioactive iodine (^{131}J) for hyperthyroi-
dism
New England J. Med. 292 (1975) 167
92. Scriba, P.C., C.R. Pickardt
Stellung der Struma unter den Schilddrüsenerkrankungen
Therapiewoche 24 (1974) 2318
93. Shimaoka, K., J.E. Sokal, J.W. Pickren
Metastatic neoplasms in the thyroid gland
Cancer 15 (1962) 557
94. Sivula, A.
Diagnostic aspects in 117 patients treated surgically
for thyroid carcinoma
Ann. Chir. Gynecol. 65 (1976) 13
95. Soustelle, J., P. Vuillard, J. Tapissier
Dix annes de chirurgie des nodules froids thyroïdiens
(Statistique de 968 cas)
Boll. Soc. Piemont. Chir. 45 (1975) 169
96. Spelsberg, F., B. Günther, G. Heberer
Präoperative Aspekte und chirurgische Behandlung der
Struma maligna
Chirurg 47 (1976) 429
97. Spiessens, H., H. Bruggeman, M. DeRoo, O. Steeno, F.
Ostyn
Significance of a cold mass in the thyroid
J. Belge Radiol. 54 (1971) 493

98. Staunton, M.D., W.P. Greening
Treatment of thyroid cancer in 293 patients
Brit. J. Surg. 63 (1976) 253
99. Takahashi, S.
Clinicopathological studies on the thyroid carcinoma
Persönl. Mitteilg 1976
100. Thalmann, A.
Die Häufigkeit der Struma maligna am Berner Pathologischen Institut von 1910-1950 und ihre Beziehung zur Jodprophylaxe des endemischen Kropfes
Schweiz. Med. Wschr. 84 (1954) 473
101. Thompson, N., J. Harness, A. Arbor
Complications of thyroidectomy for carcinoma
Surg. Gynec. Obstetr. 131 (1970) 861
102. Wahl, R., J. Nievergelt, H.D. Röher, B. Oellers
Radikale Thyroidektomie wegen maligner Schilddrüsentumoren
Dtsch. Med. Wschr. 102 (1977) 13
103. Wilson, S.M., C. Platz, B.M. Block
Thyroid carcinoma after irradiation
Arch. Surg. 100 (1970) 330
104. Wölfler, A.
Zur chirurgischen Anatomie und Pathologie des Kropfes und Nebenkropfes T. 1, 2
Arch. Klin. Chir. 40 (1890) 169; 346
105. Woolner, L.B., O.H. Beahrs, B.M. Black, W.M. McConahey, F.R. Keating
Classification and prognosis of thyroid carcinoma
Amer. J. Surg. 102 (1961) 354
106. Zaunbauer, W.
Über Struma maligna
Wien. Med. Wschr. 102 (1952) 993

107. Ziegler, H., K.H. Leitz, Z. Atay, U. Zeidler
Möglichkeiten und Grenzen der diagnostischen Schilddrüsenpunktion
Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum (1972) 195
108. Zittel, R., P. Samini, A.C. Sieweke
Zur Klinik und Therapie der Struma maligna
Chirurg 39 (1968) 168
109. Zuckschwerdt, L., V. Bay, H.D. Franke, R. Montz, C. Schneider
Die maligne Struma
Chirurg 39 (1968) 163
110. Zumtobel, V., B. Günther, O. Giersberg, H. Kutzim
Gutartige Schilddrüsenerkrankungen
In: Heberer, G., G. Hegemann: Indikation zur Operation
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1974, S. 335
111. Überla, K.
Biomathematik, Erläuterungen und Lernhilfen zum Gegenstandskatalog
München: Inst. Med. Inform. Stat. Biomath. Univ. SS
1974, S. 72

Lebenslauf

Am 2. Juni 1952 wurde ich als viertes Kind des leitenden Medizinaldirektors Dr.med. Alois Beitinger und seiner Ehefrau Margarete geb. Martin in München geboren.

Nach Besuch der Volksschule in München und dem humanistischen Gymnasiums in Ingolstadt legte ich 1971 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1971/72 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München das Studium der Humanmedizin, das ich im Oktober 1977 mit dem 3. Teil der Ärztlichen Prüfung ebenfalls in München beendete.

Am 3. November 1977 erhielt ich die Approbation. Seit Januar 1978 bin ich als Assistenzärztin im Städtischen Krankenhaus Ingolstadt tätig.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Priv.Do. Dr.med.
F. Spelsberg für die freundliche Überlassung des Themas so-
wie für die liebenswürdige Anleitung bei der Anfertigung
der Arbeit meinen besonderen Dank aussprechen.

Herrn Priv.-Do. Dr.med. U. Löhrs danke ich sehr für die
Unterstützung bei der Untersuchung und Klassifizierung der
histologischen Präparate.

Dem Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik, Herrn
Professor Dr. G. Heberer, gilt mein Dank für die Überlas-
sung von Krankenblättern aus der Chirurgischen Klinik.

Dem Direktor des Pathologischen Instituts der Universitäts-
klinik München, Herrn Professor Dr. M. Eder, gilt mein Dank
für die Überlassung von histologischen Präparaten seines
Instituts.

